

1971

N°

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

« Mention Science »

par

İsmet DÖKMECİ

Docteur en Médecine Vétérinaire

Diplômé de la Faculté de Médecine Vétérinaire d'ANKARA et de BRUXELLES

SUJET :

Étude expérimentale comparative de l'activité cardiotonique de diverses substances médicamenteuses

Travail du Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapeutique
de la Faculté de Médecine Vétérinaire de BRUXELLES (Pr. GENGOUX)
et du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Nancy (Pr. LAMARCHE)

Soutenue le

1971

, devant la Commission d'examen

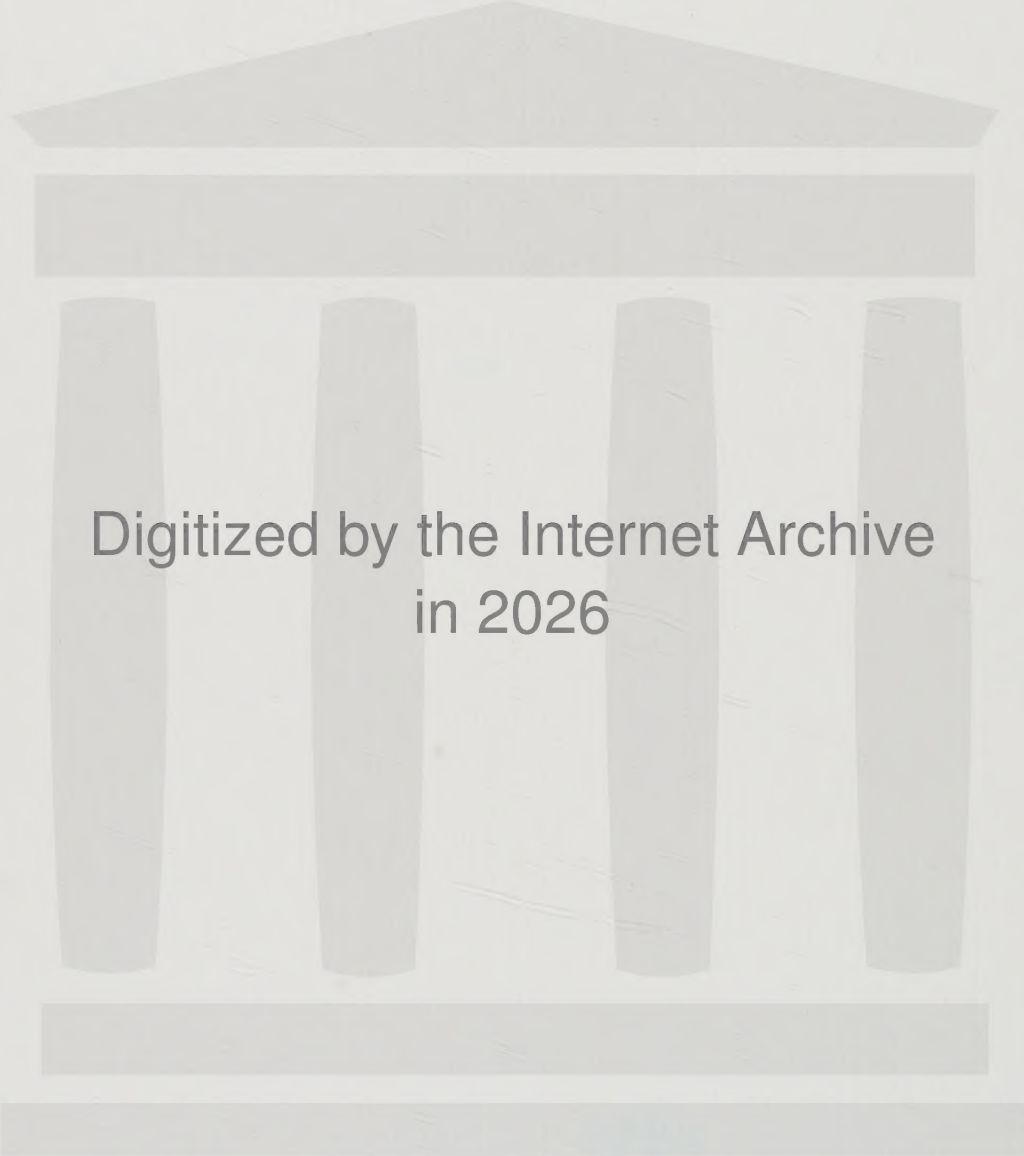
Membres du Jury :

Président : M. J. GAYET, Professeur (Faculté des Sciences)

Examineurs : MM. J. DAVRAINVILLE, Chargé d'Enseignement (Faculté des Sciences)

M. LAMARCHE, Professeur (Faculté de Médecine)

R. ROYER, Professeur Agrégé (Faculté de Médecine)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551918_0013

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention Sciences)

par

Jean LÉONARD

Docteur en Médecine

Reçu à la Faculté des Sciences de l'Université de Nancy le 15/07/1970

NOTA

Etude expérimentale comparative de l'activité cardiotonique de diverses substances médicamenteuses

Travail de Thèse présenté à l'Université de Nancy
de la Faculté des Médecines, Université de NANCY, 54000 NANCY,
et de l'Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, 67000 STRASBOURG

Reçu le

pour la Faculté des Sciences

Mention de la

Reçu le 15/07/1970

Reçu le 15/07/1970, Université de Nancy, Faculté des Sciences
de l'Université de Strasbourg, Faculté de Médecine
N° 150712, Université de Nancy, Faculté de Médecine

LOUDART & CLÉMENT
RELIEURS

11, Rue Sainte-Anne, 11
Tél. 52.80.09 - NANCY

1971

N°

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

« Mention Science »

par

İsmet DÖKMECİ

Docteur en Médecine Vétérinaire

Diplômé de la Faculté de Médecine Vétérinaire d'ANKARA et de BRUXELLES

SUJET :

Étude expérimentale comparative de l'activité cardiotonique de diverses substances médicamenteuses

Travail du Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapeutique
de la Faculté de Médecine Vétérinaire de BRUXELLES (Pr. GENGOUX)
et du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Nancy (Pr. LAMARCHE)

Soutenue le _____, devant la Commission d'examen

Membres du Jury :

Président : M. J. GAYET, Professeur (Faculté des Sciences)

Examineurs : MM. J. DAVRAINVILLE, Chargé d'Enseignement (Faculté des Sciences)

M. LAMARCHE, Professeur (Faculté de Médecine)

R. ROYER, Professeur Agrégé (Faculté de Médecine)

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

« Mention Science »

par

Jamel DÖKMECI

Docteur en Médecine Vétérinaire

Diplômé de la Faculté de Médecine Vétérinaire d'ANKARA et de BRUXELLES

SUIET :

**Étude expérimentale comparative
de l'activité cardiotonique
de diverses substances médicamenteuses**

Travail du Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapeutique
de la Faculté de Médecine Vétérinaire de BRUXELLES (Pr. GENCOUX)
et du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Nancy (Pr. LAMARCHE)

devant la Commission d'examen

Soutenue le



Membres du Jury

Président : M. J. CAYET, Professeur (Faculté des Sciences)
Examinateurs : MM. J. DAVRIVILLE, Chargé d'Enseignement (Faculté des Sciences)
M. LAMARCHE, Professeur (Faculté de Médecine)
R. ROYER, Professeur Agrégé (Faculté de Médecine)

ANNEE SCOLAIRE 1970/71

DOYEN : M. AUBRY

ASSESEUR : M. GAY

Doyens Honoraires

MM. CORNUBERT - ROUBAULT

Professeurs Honoraires

MM. RAYBAUD - LAFFITTE - LERAY - JOLY - LAPORTE - EICHBORN
CAPELLE - GODEMENT - DUBREIL - L. SCHWARTZ - DIEUDONNE -
LETORT - DODE - GAUTHIER - GOUDET - OLMER - CORNUBERT -
CHAPELLE - GUERIN - WAHL

Maîtres de Conférences Honoraires

MM. LIENHART - PIERRET

Professeurs

Géologie	M. ROUBAULT
Biologie Animale	M. VEILLET
Chimie Théorique	M. BARRIOL
Physique	M. BIZETTE
Electronique	M. GUILLIEN
Mécanique Rationnelle	M. LEGRAS
Minéralogie	M. BOLFA

Chimie	M. NICLAUSE
Physique Appliquée	M. FAIVRE
Chimie Minérale	M. AUBRY
Radiogéologie	M. COPPENS
Chimie	M. DUVAL
Physique	M. FRUHLING
Géologie	M. HILLY
Génie Chimique	M. LE GOFF
Physique Expérimentale	M. SUHNER
Chimie Biologique	M. CHAPON
Chimie Minérale Industrielle	M. HEROLD
Exploitation Minière	M. B. SCHWARTZ
Chimie	°M. MALAPRADE
Botanique	M. MANGENOT
Physiologie	M. GAYET
Physique	M. HADNI
Chimie	°M. BASTICK
Pédologie	M. DUCHAUFOR
Agronomie	M. GARNIER
Chimie Organique Industrielle	M. NEEL
Géologie Appliquée	M. BERNARD
Physique	°M. CHAMPIER
Chimie Biologique	°M. GAY
Zoologie	M. STEPHAN
Zoologie	°M. CONDE
Botanique	°M. WERNER
Calcul Différentiel et Intégral	M. EYMARD
Physique	M. FELDEN
Mécanique Physique	°M. GOSSE
Physique (ENSMIM)	°M. DAVOINE
Physique (1er Cycle)	M. HORN
Géologie	°M. ROCCI
Maths	°Mme LUMER
Chimie - Physique	M. DELPUECH
Analyse Supérieure	Mlle HUET
Minéralogie Appliquée	M. BLAZY
Chimie Organique	M. CAUBERE

Psychophysiologie	M. VUILLAUME
Chimie Biologique	M. ALAIS
Mécanique Appliquée	N ...
Méthodes Mathématiques de la	
Physique	N ...
Mécanique Rationnelle	N ...

° Professeur titulaire à titre personnel.

Professeurs sans chaire

Chimie P.C. EPINAL	Mme BASTICK
Physique	M. GUDEFIN
Biologie Animale	M. FRENTZ
Chimie (ISIN)	M. MARI
Physique du Solide	M. DEVIOT
Physique P.C.	M. FLECHON
Métallurgie	M. VIGNES
Géologie C.B.G.	M. JURAIN
Thermodynamique, Chimie Appliquée (ENSIC)	M. BALESDENT
Physique P.C. EPINAL	M. JANOT
Entomologie appliquée (ENSA)	M. CACHAN
Pédologie et Chimie Agri.	M. JACQUIN
Physique M.P.	M. MAINARD
Chimie P.C.	M. MARTIN
Mécanique Expérimentale	M. PAULMIER
Minéralogie	M. PROTAS
Chimie Appliquée (CUCES)	M. RIVAIL
Probabilités et Statistiques	M. DEPAIX

Maîtres de Conférences

Génie Chimique	M. VILLERMAUX
Biochimie Appliquée (Brasserie)	M. METCHE
Physique 1er Cycle	M. BAUMANN
Physique	M. DURAND
Physique (ISIN)	M. GRANGE
Chimie (ENSIC)	M. BAVEREZ
Exploitation Minière (Mines)	M. CHAMBON
Physique (ENSEM)	M. HUSSON
Physique	M. WEISSLINGER
Physique (Mines)	M. GERL
Chimie Minérale	M. ROQUES
Mathématiques	M. FERRIER
Mécanique Flui. ISIN	M. GILORMINI
Mathématiques P.C.	M. HILY
Chimie Organique	M. CASTRO
Botanique	M. DEXHEIMER
Mathématiques	M. NOVERRAZ
Géologie	M. TOURET
Chimie (ENSIC)	M. MALENGE
Chimie Organique	M. GROSS
Chimie Organique	M. LOCHON
Maths Appliquées	N ...
Mathématiques	N ...
Mathématiques	N ...
Mathématiques	N ...
Physiologie Animale	N ...
Laiterie (Ecole Lai.)	N ...
Maths Appliquées	N ...
Péetrographie	N ...
Mathématiques	N ...
Physique (Aérotherm.)	N ...
ISIN	N ...

Chargés d'Enseignement

MM. AMARIGLIO - COEURE - DAVRAINVILLE - GIRARDEAU -
OVAERT - RUYER - WEBER - PUJOL - SCHREIBER - GEORGES -
MARTIN - WEISBROD -

A ma femme

A mes filles

"en témoignage de mon amour profond"

A mes parents

"gage de ma respectueuse tendresse"

A mes beaux-parents

"qu'ils trouvent ici l'expression de mes sentiments affectueux et reconnaissants"

A ma soeur et mon frère

"Avec toute mon affection"

A mes Maîtres des Facultés de Médecine Vétérinaire de
BRUXELLES et d'ANKARA

"en témoignage de reconnaissance pour tout ce
qu'ils m'ont appris"

A mes amis

AVANT - PROPOS

Au terme de nos études pharmacologiques, nous voudrions témoigner ici toute notre reconnaissance à tous ceux qui ont bien voulu nous entourer de leur sympathie.

Nous voudrions pouvoir dire à Monsieur le Professeur Paul GENGOUX, tout ce que nous lui devons. Il nous a suggéré l'idée de ce travail, prenant souvent sur lui d'en aplanir les difficultés de réalisation en nous guidant sur un chemin nouveau pour nous. Nous avons appris à son contact, la grandeur et la servitude de la vie de laboratoire et nous garderons un souvenir profond de notre contact avec les sciences expérimentales. Nous lui adressons aujourd'hui l'hommage de notre reconnaissance et notre admiration.

Nous remercions bien vivement Monsieur le Professeur Maurice LAMARCHE qui nous a reçu dans son laboratoire ; ses conseils lumineux nous ont permis de mener à bien notre recherche qu'il a suivie durant deux ans avec une autorité bienveillante ; qu'il soit assuré de notre vive gratitude et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Jacques GAYET, c'est avec beaucoup d'indulgence et d'affabilité qu'il a accepté de présider ce travail et nous a toujours accueilli dans son laboratoire avec sollicitude ; nous lui exprimons en ce jour, toute notre reconnaissance, toute notre affection, tout notre attachement ; qu'il veuille trouver ici, avec nos remerciements les plus sincères, l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé René ROYER qui nous a continuellement accordé son amitié, nous a fait profiter de ses connaissances et nous a toujours conseillé utilement ; nous lui adressons nos remerciements les plus respectueux.

Monsieur DAVRAINVILLE qui a bien voulu nous faire l'honneur de juger cette thèse et qui nous a toujours accueilli avec beaucoup de gentillesse ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de tout notre dévouement.

A Monsieur le Maître Assistant Christian PLUME, qui durant de longs mois a suivi nos travaux avec une autorité bienveillante et amicale ; qu'il trouve un témoignage amical de sympathie.

Je remercie aussi tous ceux qui ont contribué à la présentation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE I</u> : Les cardiotoniques digitaliques	
Revue Générale	2
- Historique	3
- Propriétés physico-chimiques des hétérosides cardiotoniques	11
- Propriétés générales des glu- cosides cardiotoniques utilisés	14
. Extrait total de digitale	14
. Digitoxine	14
. K-strophanthoside	15
. Lanatoside-C	17
- Mécanisme d'action des digita- liques sur le coeur	19
. Effet neurotrope	19
. Effet myotrope	20
. Effet cellulaire	22
- Dosage biologique des gluco- sides tonicardiaques	25
- Rappel de statistique biolo- gique	28
 <u>CHAPITRE II</u> :	
Etude expérimentale in vitro des principaux glucosides car- diotoniques. Recherche des doses équipotentiellles	32
- Matériel et Méthode	33
- Résultats	36
1-Expériences réalisées sur oreillettes isolées de Cobaye	36
a) extrait total de digitale	36
b) digitoxine	37
c) lanatoside C	39
d) K-strophanthoside	40

	<u>Pages</u>
. Discussion	125
2-Action protectrice de l'acide aspartique vis-à- vis des effets toxiques de la Formiloxine	126
. Action protectrice de l'acide aspartique sur l'effet arythmiant de la Formiloxine	127
. Action protectrice de l'acide aspartique sur la toxicité de la Formi- loxine	134
. Discussion	135
. Conclusions	138
RESUME	139
REFERENCES	142

I N T R O D U C T I O N

Notre but dans ce travail a été de faire une mise au point sur les cardiotoniques digitaliques et de contribuer à améliorer nos connaissances sur leurs propriétés pharmacodynamiques. En effet, si les travaux relatifs à ces substances sont considérables, ainsi que nous le verrons dans l'historique, un certain nombre d'obscurités demeurent cependant encore.

Sur plan expérimental, nous nous sommes tout d'abord attaché à préciser pour les principaux digitaliques classiquement utilisés en thérapeutique, les concepts de doses biologiques efficaces et toxiques ; dans ce but des essais in vitro et in vivo, ont été menés.

Dans un second temps, nous avons utilisé les techniques ainsi mises au point pour pratiquer l'étude pharmacodynamique d'une nouvelle substance semi-synthétique du même groupe d'activité, la FORMILOXINE, et pour comparer ses effets avec ceux des digitaliques classiques.

Enfin, il nous a paru intéressant de compléter ce travail en étudiant, toujours à l'aide des mêmes techniques expérimentales, des substances cardiotoniques d'une origine très différents : les dérivés de l'acide aspartique. Cette partie de notre travail nous a conduit également à préciser les interactions entre ces deux groupes, en particulier par la recherche des effets protecteurs des dérivés de l'acide aspartique vis à vis des arythmies provoquées par les digitaliques.

C H A P I T R E I

Les cardiotoniques digitaliques

Revue Générale

H I S T O R I Q U E

Le cardiotonique le plus anciennement utilisé est certainement la digitale. Plante herbacée appartenant à la famille des Scrophulariacées (Dicotylédones),, son appellation vient du latin "digitus", allusion à la forme de la corolle ressemblant aux doigts. Il existe deux variétés importantes de digitale en thérapeutique, la digitale pourprée (*Digitalis purpurea* linnei), qui pousse spontanément dans presque toute l'Europe occidentale et la digitale laineuse (*Digitalis lanata* ehrmardt) originaire des Balkans et d'Europe Centrale.

XVIème Siècle

Les premières notes historiques traitant de la digitale remontent aux Celtes de la Gaule que les Druides employaient dans le traitement de l'éclampsie puerprale. On conseillait des préparations à base de digitale, d'après des recettes également celtiques (Galles), dans le traitement d'ulcération cutanées et de tumeurs pas mieux définies.

Mais les premières références exactes concernant la digitale se trouvent dans le "De Historia Stirpium Commentarii Insignes" (Figures 1 et 2) publié en 1512 à Bâle par Léonard FUCHS (45) 1501-1566. Jérôme BOCK (87) professeur de l'université de Tubingen, s'est également occupé au XVIème siècle et a souligné les propriétés purgatives, émétiques et éménagogues de la digitale dans son volume "Kreuterbuch" publié à Strasbourg.

XVIIIème Siècle

Au XVIIIème siècle la digitale est mieux connue, au point qu'en 1732 elle se trouve dans l'Index Medicamentorium de la pharmacopée de Paris et de Suède.

C'est en 1785 que s'ouvre l'ère cardiologique de la digitale grâce à William WITHERING (168) 1741-1799. Ce dernier, né à Wellington dans le Shropshire de père médecin et pharmacien, a étudié à Edimbourg sous la direction de W. CULLEN. Il s'est intéressé à un médicament secret employé par une vieille femme du Shropshire dans le traitement de l'hydropsie, maladie qui jusqu'alors était considérée comme réfractaire à tout traitement. WITHERING a publié en 1785 un petit volume dont le titre était "An Account of the Foxglove and Some of its Medical Uses with Fractical Remarks on Dropsy and Other Diseases" (figure 3). WITHERING écrivait "La digitale donnée à des doses fortes et répétées provoque une sensation de malaises, des vomissements, de la diarrhée, des vertiges, des troubles visuels faisant apparaître les objets verts ou jaunes, une augmentation de la diurèse avec mictions fréquentes et parfois involontaires, un ralentissement du pouls jusqu'à 35 battements par minute, des sueurs froides, des convulsions, la syncope et la mort".

Grâce à cette publication, WITHERING est considéré comme une figure immortelle de la médecine. WITHERING conseillait d'administrer la digitale à la dose de 2 à 3 grammes par jour, jusqu'à l'apparition de son action sur le rein, sur l'estomac, sur le pouls ou sur l'intestin. Dès que l'on observait une de ces manifestations, l'usage du médicament était suspendu. Quant aux observations sur l'action bradycardisante et régulatrice du rythme cardiaque, elles sont accidentelles. En effet, il l'employait comme diurétique dans l'hydropsie, mais on étiquettait probablement de ce diagnostic de nombreux cas de décompensation cardiaque congestive.

C Stranguriæ & difficultati urinæ auxiliatur. Capiti admota calefacit, cuiusq̃ humiditates exiccat. Hinc est quod recentiores tanis per eius usum in frigidis cerebri & neruorum morbis, apoplexia, paralyfi, & similibus cōmendent.

Sequentia duo capita, quoniam absoluto fermè opere ad nos uenerunt, & idcirco suo loco reponi non potuere, tamen ne lector ipsi fraudaretur, in calcem potius reijcere, quàm omnino præterire, collibuit.

DE DIGITALI CAP. CCCXLII.

NOMINA.

Digitalis.



Vod appellatione tum græca tum latina herba hæc hodie destituta sit, nulla alia de causa factum existimamus, quàm quod ueteribus incognita fuerit. Nos pulchritudine eius illecti, *quod uisus* esse diutius non sumus passi. Appellauimus autem Digitalem, alludentes ad germanicam nomenclaturam *ſingerhūt*, sic enim Germani hanc stirpem nominant, à florum similitudine, quæ digitale pulchrè referunt ac exprimunt. Hac appellatione utemur, donec nos uel alij meliorem inuenerint.

GENERA.

Digitalis purpurea. Duū est generū. Vna enim purpureos obtinet flores, idcoq̃ Digitalem purpuream appellauimus. Germanis *brauner ſingerhūt* dicitur. Altera luteos habet flores, ob id Digitalis lutea dicta nobis est. Germanis *gecler ſingerhūt* nominatur. In alijs per omnia similes sunt.

FORMA.

D Herba est cubitalis, folijs latis & oblongis, Plantagini non dissimilibus, in extremitatibus serratis, floribus à lateribus caulis ordine dependentibus. digitalis formam referentibus, purpureis aut luteis. Quibus decidentibus, semen in calycibus latum & oblongum profert. Radix illi est exigua & capillata.

LOCVS.

Nascitur in montibus, umbrosis & saxosis locis.

TEMPVS.

Floret Iulio potissimū mense, atq̃ subinde cadentibus floribus semen producit.

TEMPERAMENTVM.

Impense amara est herba, perinde atq̃ Gentiana, ut hoc nomine calidā & siccam esse euidentissimum sit.

VIREs.

Hæc herba haud dubiè quum opus est extenuatione, abstersione, purgatione, & obstructionis liberatione, efficax admodū esse solet. Nam, ut testatur Galenus libro iij. de simp. med. facul. cap. xvij. amari sapores absterunt, expurgant, & quæ in uenis est crassitiem incidunt. Quamobrè menses etiam quæ amara sunt mouere possunt, & ex thorace & pulmone pus educere. Quid multa? potest hæc

herba serè omnia quæ Gentiana, cuius uires suo in lo-

co inuenient studiosi.

DE OCIMA-

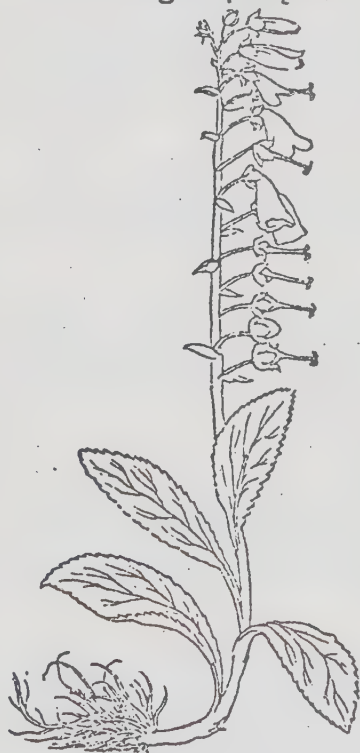
Fig. 1 : Fac-similé d'une page de l'édition originale de l'ouvrage de Leonhart FUCHS (Bâle 1542)

Dela Digitale. Chap. CCCXLIII.

Les noms.

LA cause pourquoy cest'herbe n'ha point eu de nom propre des anciens Grecs ne Latins n'est point autre, sinon pource qu'ilz ne l'ont pas cogneue. Nous esprins de la beaulte d'icelle n'auons voulu souffrir, qu'elle demeurast long temps sans nom. Et l'auons nommé Digitalis, nō pour autre raison, sinon pource que les fleurs sont faictes en forme de doigt, ou dez a coudre. Nous vserons doncques de ce nom, iusques a ce qu'on en aura trouué vng meilleur.

Digitale pourpree.



Digitale iaune.



Lcs

Fig. 2 : Fac-similé d'une page de l'ouvrage de Leonhart FUCHS dans sa traduction française (Paris 1549)

AN
ACCOUNT
OF THE
FOXGLOVE,
AND
Some of its Medical Uses :
WITH
PRACTICAL REMARKS ON DROPSY,
AND OTHER DISEASES.

BY
WILLIAM WITHERING, M. D.
Physician to the General Hospital at Birmingham.

— nonumque prematur in annum.

HORACE.

BIRMINGHAM: PRINTED BY M. SWINNEY;
FOR
G. G. J. AND J. ROBINSON, PATERNOSTER-ROW, LONDON.
M,DCC,LXXXV.



Fig. 3 : Fac-similé de l'ouvrage original de
William WITHERING (Birmingham 1785)

Les premiers travaux expérimentaux sur la digitale sont effectués par SALERNE (138) concernant les effets nocifs de la digitale chez les dindons et SCHIEMAN (140) et sur quelques animaux d'espèces différentes (chien, chat, poule).

En 1799, FERRIAR (41) le premier en clinique humaine, découvre la corrélation entre les modifications cardio-circulatoires et l'augmentation de la diurèse. Il note également au sujet du coeur que "Les extraits de feuille nous procurent un moyen de régler à notre gré et de le maintenir à une vitesse donnée aussi longtemps que nous le jugeons utile".

XIXème Siècle

Vers la moitié du XIXème siècle on accomplit d'importants progrès dans la connaissance de la digitale. HOMOLLE et QUEVENNE (69) obtiennent les premiers un extrait amorphe des feuilles de digitalis purpurea qu'ils dénomment digitaline et en 1869 NATIVELLE (127) réussit à obtenir sa digitaline qui, considérée d'abord comme une substance cristallisée pure qu'il dénomme digitaline cristallisée, s'est révélée par la suite être constituée d'un mélange de glucosides digitaliques. Par la suite, SCHMIEDEBERG (141) (1875), partant d'une digitaline soluble dans l'eau, préparée à partir de semences de digitale et connues sous le nom de digitaline allemande.

Entre 1890 et 1899 KILIANI (79-80) étudiant les glucosides digitaliques identifie la digitoxine, la digitaline verum et puis la digitalinum verum.

XXème Siècle

Avec le XXème siècle nos connaissances sur la digitale sont de mieux en mieux définies et on découvre la variété laineuse ou digitale hongroise.

En 1912 KRAFT (83) obtient par épuisement de feuilles de digitale à l'eau froide, la digitale connue dans la pratique sous le nom de "vérodigène". Il remarque que cet hétéroside est fort labile et se transforme facilement en un autre produit cristallisé.

A partir de 1922, WINDAUS (167) (1928) reprenant le problème des hétérosides de la digitale, isole un produit qu'il dénomme gitoxine.

En 1926, CLOETTA (20) résumant les résultats de 16 années de recherches, aboutit à la conclusion qu'il existe dans la feuille de digitale pourpre trois hétérosides cardiotoniques purs et cristallisés : la digitoxine, le digitalinum cristallisatum et le gitalinum cristallisatum.

Entre 1930 et 1937 on effectue des études fondamentales sur la composition de la digitale laineuse qui depuis peu avait attiré l'attention des chercheurs. STOLL (147) a eu le mérite d'avoir reconnu dans la digilanide préparée par lui, les lanatosides A, B, C actuellement acceptés universellement. Le même STOLL, en collaboration avec KREIS (145) découvre les purpurea-glucosides A et B et en fixe les rapports avec les lanatosides A et B. En 1954 tous les glucosides des deux digitales thérapeutiquement importantes sont obtenus sous forme cristalline, hautement purifiée.

Indépendamment des quelques essais de séparation des hétérosides digitaliques réalisés par KEDDE (78) en 1947, au moyen d'hydroxyde de baryum et de bismuth, SMITH (143) a réussi en 1930, à isoler la digitoxine dérivée du lanatoside-C et ULRICH (152) la même année, ouvre l'ère des méthodes analytiques modernes en appliquant, pour la première fois à la digitale, la chromatographie à absorption sur oxyde d'alumine et révèle l'existence d'hétérosides encore inconnus jusqu'alors.

A partir de 1950, une pléiade de chercheurs introduisent la chromatographie sur papier et sur silical comme méthode systématique de recherche et de détection des nombreux composés passés jusqu'alors inaperçus. Parmi les premiers travaux de base il convient de citer ceux de JAMINET (71), 1950 ; MULLER (125), 1952 ; KREIS (84), 1953.

L'équipe de chercheurs allemands HAACK (59), 1956 ; KAISER (74), 1959 ; ACHELIS (1), 1956, découvre dans la digitale pourpre deux hétérosides nouveaux : la gitaloxine et la vérodoxine dont la constitution chimique s'avère assez surprenante ; ceux-ci, ne sont autres en effet, que les esters formylés, en position 16, de deux hétérosides déjà connus, respectivement la gitoxine et le stropséside, qu'ils régénèrent d'ailleurs par hydrolyse de leur fonction formyle, radical très inhabituel dans le produit naturel (stropséside, isolé pour la première fois par VON EUW et REICHSTEIN (154) d'un *Strophantus speciosus*).

Enfin, il y a lieu de signaler l'existence de quelques saponines cardiotoxiques, mais non cardiotoxiques, de nature également hétérosidique et contenant une aglycone stérolique à 27 atomes de carbone (VON EUW et REICHSTEIN en 1966 (195).

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

DES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES

Les hétérosides qui nous occupent dans ce travail sont des solides incolores, de saveur généralement amère, plus ou moins solubles dans les alcools supérieurs. Ceux qui sont peu riches en oses sont souvent solubles dans le chloroforme. Tous sont solubles dans la pyridine.

Ces corps retiennent fréquemment, en cristallisant, des molécules du solvant. Il est parfois fort difficile d'éliminer les dernières traces de solvant ainsi retenu, ce qui explique les discordances qu'on a observées dans les formules brutes attribuées à ces corps par les divers chercheurs. On remarquera d'ailleurs que ces substances qui ne contiennent que carbone, hydrogène et oxygène ont un poids moléculaire assez élevé.

Le point de fusion des hétérosides digitaliques varie souvent avec la nature du solvant qui a servi à les purifier. Débarrassés de toute trace de celui-ci, ils fondent généralement de façon peu nette, en fait il s'agit non de point de fusion, mais de point de décomposition, dont la valeur est fort relative pour l'identification de ces substances.

Tous les digitaliques sont actifs sur la lumière polarisée ; ils sont en général lévogyres, quelques-uns sont dextrogyres.

L'extraction des digitaliques à l'état pur est généralement un problème ardu, la teneur du matériel de départ en corps actif est souvent faible et celui-ci

est parfois rare ou coûteux. D'autre part, ces hétérosides sont très souvent mélangés à des glucides, des tanins, des acides, des saponines, etc., et dans une plante donnée, il y a souvent plusieurs hétérosides digitaliques. On peut appliquer pour les isoler la méthode générale d'extraction des hétérosides, mais il est parfois avantageux de précipiter les hétérosides digitaliques en saturant leur solution aqueuse par le sulfate d'ammonium.

Comme tous les glucosides, les digitaliques sont hydrolysés plus ou moins facilement par les acides minéraux dilués. Cette hydrolyse est généralement obtenue en chauffant les hétérosides avec une solution diluée (5 à 10 p. 100) d'acide chlorhydrique ou sulfurique.

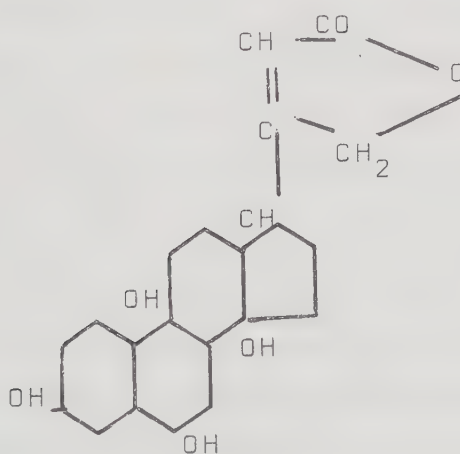
Tous les principes cardio-actifs de la digitale appartiennent à une même famille chimique.

On leur a donné le nom de glucosides ou mieux, d'hétérosides, parce qu'ils résultent de la liaison d'une chaîne osidique constituée par une ou plusieurs molécules de sucre (oses) avec un autre noyau chimique non glucidique (aglycone ou génine) appartenant ici à la classe des stéroïdes, fréquemment rencontrés parmi les substances à activité biologique (vitamine D, hormones sexuelles, hormones cortico-surrénaliennes, acides biliaires, cholestérol).

La partie non glucidique (aglycone ou génine) des hétérosides est formée par des lactones non saturées qui est fondamentalement responsable de l'activité cardiotonique, tandis que la chaîne sucrée, inactive par elle-même, agit en quelque sorte comme révélateur de l'activité potentielle contenue dans la génine. Les divers hétérosides se différencient l'un de l'autre

soit au niveau de la génine, soit au niveau de la chaîne osidique, soit encore au niveau des deux simultanément.

Quant à la fonction lactonique, il faut admettre que les cardiotoniques digitaliques possèdent cette fonction, ELDERFIELD (37) considérant que la présence de double liaison (C = C) est caractéristique de la fraction lactonique. Nous représentons ci-dessous la formule d'une génine où se trouve la double liaison caractéristique.



STROPHANTIDINE

PROPRIETES GENERALES DES GLUCOSIDES

CARDIOTONIQUES UTILISES

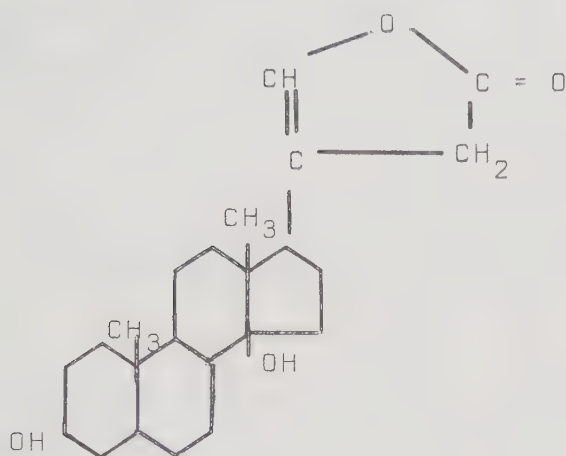
EXTRAIT TOTAL DE DIGITALE

L'extrait total de digitale tiré des feuilles de la plante, contient tous les principes actifs. Les feuilles séchées et pulvérisées sont les parties à peu près exclusivement employées en médecine. Elles sont ovales, lanceolées, crénelées sur les bords, blanchâtres, brun verdâtre et ridées à la face supérieure. On doit récolter les feuilles radiales de deux ans, avant la floraison, sur des pieds situés dans des lieux découverts, secs, exposés au midi, les faire sécher d'abord à l'air, puis à l'étuve à 70°C et les conserver dans des vases clos et secs. Les feuilles sèches de digitale s'altèrent à la longue ; on doit les renouveler autant que possible chaque année et rejeter celles qui auraient plus de deux ans. Nous reviendrons sur ce sujet dans la partie consacrée au dosage biologique.

DIGITOXINE

La digitoxine est extraite des feuilles de diverses variétés de digitale (*Digitalis purpurea*, *ferruginea*, *lutea*, *lanata*, *ambigua* et *thopsi*). C'est un composé anhydrique qui se présente en cristaux microscopiques, lamelles rectangulaires blanches. Les échantillons commerciaux sont légèrement colorés en Jaune. Par hydrolyse, la digitoxine donne 3 molécules

de digitoxose et de la digitoxigénine répondant à la formule suivante avec un enchaînement tétracyclique de stéroïde.

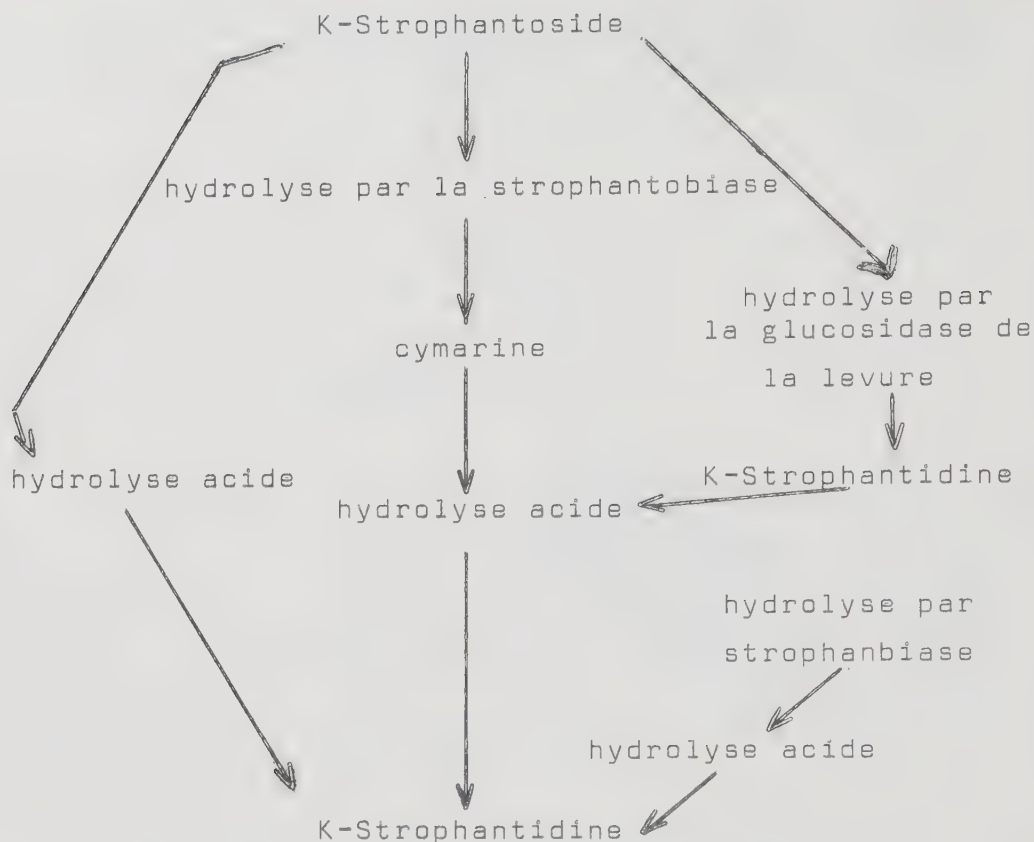


DIGITOXIGENINE

La première recherche fut faite par KILIANI (80) ; il l'a isolée à l'état de pureté et a déterminé sa composition et ses principales propriétés. L'étude chimique et physiologique de la digitoxine fut de nouveau reprise par CLOETTA (19) en 1920 où il la décrivait comme un corps cristallisé en lamelles étroites.

K-STROPHANTOSIDE

Parmi les nombreuses espèces de strophantus, les mieux connues sont le Strophantus hispidus (C₃₈ H₅₈ O₁₅) le Strophantus kombe (C₃₁ H₄₈ O₁₂) et le Strophantus gratus (C₃₀ H₅₈ O₁₅). Le K-strophantoside (C₄₂ H₆₄ O₁₉), tiré du second, que nous avons utilisé dans nos expériences, se dégrade suivant le schéma ci-après.



Le premier isolement de cette substance fut réalisé par FRASER [44] ; HARDY et GALLOIS [64] réussirent à extraire du *strophantus gratus* un produit cristallisé.

JACOBS [70] à NEW YORK, étudia l'effet cardiaque du *strophantus kombe* et il y décela deux glucosides cristallisés ; la cymarine constituée par l'aglucone strophantidine et desoxysucre caractéristique, le cymarose et la K-Strophandine contenant une molécule de glucose de plus que la cymarine. Il décela aussi dans cette drogue, la présence d'une enzyme, la strophantobiase capable de libérer une molécule de glucose. STOLL [147] a obtenu le K-strophantoside qui est riche en sucre et sous la forme d'un glucoside en beaux cristaux homogènes.

LANATOSIDES

En 1916, DAFERT et ENGLISH (29) découvrent que le *Digitalis lanata* contient un pourcentage plus élevé de digitoxine que le *Digitalis purpurea*. Ce fait est confirmé par GRAFF (32) qui signale l'activité plus grande de la variété *lanata*. En 1930, SMITH (143) extrait de celle-ci un glucoside cristallisé : la digoxine. Peu après, il en isole un glucoside déjà connu dans la digitale pourprée : la gitoxine.

La digitale laineuse est apparue sur le marché vers 1928. Cette espèce croît spontanément aux environs de Budapest et se cultive plus avantageusement que le *digitalis purpurea*, le choix du terrain étant moins important.

Des recherches furent entreprises en vue d'isoler les principes actifs de cette digitale. STOLL et KREIS (145) ont obtenu une partie importante du contenu total des hétérosides de la drogue sous une forme homogène cristallisée. La digitale laineuse se compose de trois glucosides distincts dérivant de trois aglucones différents, Lanataglucosides A-B-C. Nous donnons ci-dessous la composition chimique de cette substance.

<u>Glucosides</u> <u>Constitutifs</u>	<u>Pourcentage</u>	<u>Composition</u>
Lanatoside A	46 %	Acide acétique + glucose + 3 digitoxoses + digi- toxigénines
Lanatoside B	17 %	Acide acétique + glucose + 3 digitoxoses + gito- xigénine
Lanatoside C	37 %	Acide Acétique + glucose + 3 digitoxoses + dixoxi- génine

L'association de ces trois glucosides, représentant tous les principes essentiels des feuilles de digitale laineuse fait de ce médicament un remède qui présente les avantages des préparations galéniques, tout en permettant un titrage correct des solutions dont la composition, toujours identique à elle-même, est d'activité constante.

Les lanatosides A et B sont hydrosolubles, pénétrant rapidement dans la fibre myocardique mais sont moins actifs que le lanatoside-C qui moins soluble, dialyse lentement et se rapproche par ses propriétés de la digitaline cristallisée. La présence d'une molécule de glucose et du radical acétyl qui n'existent pas dans la digitaline lui confèrent une valeur thérapeutique supérieure. L'obtention aisée du lanatoside-C a conduit à l'utiliser en thérapeutique ; par ailleurs il se montre comme le plus maniable et nous avons de plus démontré que le lanatoside-C s'élimine plus aisément que d'autres cardiotoniques utilisés*

* Nous avons utilisé pour faire l'étude expérimentale de certains glucosides cardiotoniques, les produits spécialisés par les Laboratoires SANDOZ sous le nom de Lanatoside-C, K-Strophantoside et Digitoxine et par les Laboratoires CHRISTIANE sous le nom de Pantocardine. Signalons que les Laboratoires SANDOZ et CHRISTIANE ont aimablement tenu à notre disposition le produit nécessaire.

MECANISME D'ACTION DES
DIGITALIQUES SUR LE COEUR

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du mécanisme d'action des substances digitaliques sur le coeur. Nous pouvons distinguer à ce mécanisme trois parties : Effet neurotrope (VAGAL), myotrope et cellulaire.

EFFET NEUROTROPE

Les fibres vagues n'innervent que les oreillettes et la jonction atrio-ventriculaire. La stimulation de ce nerf ralentit ou arrête temporairement le fonctionnement du sinus et augmente la période réfractaire de conduction du noeud atrio-ventriculaire. Le sinus possède un potentiel variable et se dépolarise sous l'effet du potentiel transmembranaire durant la diastole, ceci se produisant lorsque ce potentiel atteint un certain seuil. On sait depuis WOLLENBERGER (171) que le ralentissement du coeur est dû à un ralentissement de la repolarisation du tissu myocardique. La stimulation vagale diminue la vitesse de la dépolarisation diastolique en ralentissant essentiellement celle des cellules du sinus auriculaire. L'exagération de la stimulation vagale conduira à l'arrêt du fonctionnement sinusal.

HEYMANS et ses collaborateurs (68) ont montré, chez le chien, après résection des nerfs frénateurs cardiaques, que l'injection d'oubaine n'exerçait aucune action directe sur le noyau central de pneumogastrique, mais bien sur les baro-récepteurs cardio-aortiques dont la sensibilisation par la digitale entraînait une bradycardie réflexe caractéristique empruntant la voie du

nerf vague. LOUBATIERES (103-104-105), se basant sur des expériences réalisées sur le muscle papillaire de l'homme et du chien, admet une action directe sur le coeur. Mais la plupart des travaux l'attribuent à une sensibilisation du noeud sino-auriculaire aux influx parasympathiques normaux.

Pourtant, cette théorie de la sensibilisation du noeud sino-auriculaire aux influx parasympathiques a été repoussé par divers auteurs. Ainsi, LUISIDA (106) a observé que la digitale est capable, au contraire, de contrarier les effets de substances parasympathicomimetiques. LENDLE (101) n'a pas observé non plus de sensibilisation cardiaque à l'action de l'acétylcholine. Mc LAIN (116) trouve que la bradycardie à la digitoxine n'est pas influencée par l'administration d'un anticholinergique, en l'occurrence l'atropine. Enfin, GOODMAN et GILMAN (57) ainsi que MODELL (120), observent que l'action chronotrope négative des digitaliques ne serait qu'une conséquence directe de l'action inotrope positive de ces substances cardiotoniques et de l'amélioration du fonctionnement du coeur.

La bradycardie digitalique qui n'est pas très évidente chez le sujet normal, est une des caractéristiques les plus sensibles du traitement digitalique sur le coeur décompensé à rythme rapide. La bradycardie permet un meilleur remplissage des cavités ventriculaires plutôt qu'une cause directe d'amélioration de la mécanique cardiaque.

EFFET MYOTROPE

Il est absolument certain que l'action inotrope positive est la propriété principale des digitaliques,

et la principale raison de l'utilisation thérapeutique de la digitale . On estime en effet que la plupart des autres manifestations physiologiques de ces substances lui sont secondaires et ne sont que la conséquence de son effet bénéfique sur la force de contraction.

En 1928, COHN et STEWART (23), les premiers, ont montré l'action inotrope positive chez le chien digitalisé, par l'enregistrement cinématographique des mouvements cardiaques. Dix ans après, CATTELL et GOLD (15) sur le muscle papillaire isolé du chat notent que divers digitaliques ont le pouvoir d'augmenter la force des contractions isométriques. Ce phénomène a été confirmé par LOUBATIERES (103 - 104) sur le muscle papillaire du chien et de l'homme. L'augmentation de la force contractile s'accompagne d'une diminution de la durée de la systole et en conséquence de l'augmentation relative de la durée de la diastole (GARB et CHENOWETH (47)).

Mais, jusqu'à ces dernières années, il n'avait jamais été démontré que cette action inotrope positive soit présente également sur le coeur normal. On croyait autrefois que la digitale n'agissait pas sur le coeur normal et que celui-ci n'y répondait qu'après décompensation. D'où l'ancienne habitude de ne pas l'utiliser à titre prophylactique. Cette opinion ne résiste cependant pas aux conclusions des travaux les plus récents et doit par conséquent être abandonnée. Parmi les travaux récents sur ce sujet, il convient de citer ceux de COTTEN (26); COTTEN et STOP (24), COTTEN et RAY (25), RODMAN (136), BRAUNWALD et POOL (12), MASON (114), MURPHY (126), WEISSLER (164), KAHLER (73), MASERI et COLL (113).

EFFET CELLULAIRE

L'interprétation du mode d'action cellulaire des digitaliques reste un problème ardu. Il existe beaucoup d'hypothèses et de théories.

Une action bien caractéristique plus exactement connue est celle qui s'exerce sur les transferts des ions sodium et potassium et le transport du calcium.

Il est bien connu et universellement admis que les digitaliques ralentissent ou bloquent l'entrée du potassium dans la cellule et la sortie du sodium de celle-ci. Par conséquent, sous l'effet de ces médicaments, les cellules myocardiques gagnent du sodium et perdent du potassium. Ainsi, le potentiel de membrane devient moins négatif, dans ces conditions l'excitabilité de la cellule myocardique augmente. D'après les travaux de WEATHERALL (160) et WOLLENBERGER (169), ce phénomène est lié au mouvement des ions calcium. Sous l'effet des digitaliques, le calcium s'accumule dans la cellule myocardique. Si les oreillettes de lapin sont dépolarisées par un excès de potassium, elles restent normalement relâchées, à moins qu'on ajoute du calcium au liquide physiologique (PERSOFF (131), WOLLENBERGER (170)).

Selon les travaux de REPKE (134) et WEATHERALL (159), l'action inotrope positive des digitaliques semble être liée à une accumulation de calcium dans la cellule contractile. Certaines expériences dans ce domaine semblent faire penser que le mécanisme de transport du sodium cellulaire est associé à l'activité d'une enzyme particulière, l'ATPase qui est sensible aux digitaliques. Il semble bien que l'action inotrope

positive de ces substances soit liée à l'ATPase. WEATHERALL (160) très récemment, trouve une explication satisfaisante. D'après l'auteur, l'activité digitalique est liée à une inhibition de la sortie du calcium de la cellule myocardique. Cette inhibition intervenant avant celle du sodium. De cette façon, l'efficacité du système contractile du muscle cardiaque augmenterait.

Pour SULSER (148), l'action inotrope positive des digitaliques dépend de l'augmentation intracellulaire du calcium et de l'inhibition du transport actif du potassium et du sodium. Ce déplacement ionique conditionne aussi bien l'action thérapeutique des digitaliques que l'apparition d'une contracture et serait dû aux modifications de la perméabilité de la fibre cardiaque sous l'influence de ces médicaments.

Selon les anciens auteurs, on pensait que les digitaliques augmentaient la concentration intracellulaires d'ATP et que l'ATP diminuait au cours de diverses phases de fatigue. Dans ces dernières années, par les travaux de WOLLENBERGER (170) WEATHERALL (160), HAJDU (61), LEONARD (102) et d'OLSON (129), nous savons que la défaillance cardiaque ne s'accompagne pas de réduction du taux de l'ATP. Les glucosides digitaliques facilitent l'utilisation de l'ATP dans le système contractile du myocarde. Ce phénomène se manifeste au niveau du coeur normal et au niveau du coeur en décompensation.

On a démontré récemment que les digitaliques n'augmentent pas la production d'énergie, mais ils facilitent l'utilisation de cette énergie par le myocarde (GEORGES (50)).

Les effets sur la consommation d'oxygène n'ont été observés qu'in vitro sur des préparations de tissu myocardique ; ils varient dans le temps et d'après la concentration de substance (WOLLENBERGER (170)). In vivo, ces

effets sont nuls ou inconsistants (BING (6)).

D'autre part, WEATHERALL (159), Mc MICHAEL (117), CARSLAKE (16) et LEE (97) ont montré que l'action toxique ou bien arythmique des digitaliques est dûe à une perte de potassium, à une accumulation exagérée de sodium dans le tissu myocardique et une augmentation critique de concentration myoplasmique de calcium.

Selon les travaux de WOLLENBERGER (169) et de LABORIT (70), ces réactions myoplasmiques s'accompagnent d'une amélioration du passage de l'acide pyruvique aux lactates par une réduction de N A D (Nicotin amide adénine dinucléotide) et qu'il en résulte une amélioration de l'utilisation des lactates par le tissu myocardique.

DOSAGE BIOLOGIQUE DES

GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES

Nous avons pour notre part déterminé l'activité physiologique des digitaliques précitées en nous référant à leurs propriétés inotropes sur les oreillettes isolées du lapin et du cobaye. Au préalable nous voudrions cependant rappeler quelques principes généraux concernant l'appréciation de l'activité biologique des médicaments.

On entend par dosage ou étalonnage biologique, l'ensemble des méthodes dont l'application permet de se rendre compte de la teneur réelle en principe actif utile d'une préparation médicamenteuse dont la composition chimique est mal définie ou très complexe et ce, par comparaison avec une préparation étalon qui sert de référence.

Actuellement une commission internationale qui s'occupe de déterminer les standards de sérums, vaccins, toxines, vitamines et extraits hormonaux, se penche sur ce problème. La plupart du temps dès que la substance a été isolée, identifiée et dosable chimiquement, on abandonne le titrage par comparaison avec la substance étalon, au profit d'une simple référence pondérale. A côté des standards internationaux, il existe aussi des standards nationaux, par exemple les standards USP (United States Pharmacopeia) qui sont valables aux Etats-Unis mais qui ne correspondent pas nécessairement à la norme internationale en vigueur au même moment.

Les dosages biologiques proprement dits s'effectueront en étudiant l'action spécifique d'une substance sur une fonction vitale déterminée par la méthode des

essais comparatifs aussi bien in vitro qu'in vivo. En ce qui concerne les cardiotoniques et la digitale en particulier, l'activité d'un échantillon est déterminée en comparant son activité à celle de la préparation étalon internationale de digitale. Cette dernière est un mélange de feuilles de digitale déséchées et réduites en poudre demi-fine, sans résidu. L'unité internationale est représentée par 76 mg de cette poudre, qui est délivrée en ampoules par le Laboratoire International des Etalons Biologiques à Londres.

La distribution de cet échantillon étalon étant faite aux divers laboratoires nationaux, chacun de ceux-ci pourra élaborer ses propres étalons dont l'activité ne pourra cependant pas s'écarter de plus de 10 p. 100 de celle de l'étalon international. La méthode de comparaison consiste en la détermination de l'action sur le muscle cardiaque ou au moyen de tout autre procédé basé sur cette action, et fournissant des résultats comparables. Parmi les méthodes recommandées par la pharmacopée internationale, se trouvent celles qui utilisent la Grenouille, le Chat, le Cobaye ou le Pigeon. LA BARRE et THOMAS (88) donnent la préférence au Cobaye en recourant à la technique de KNAFF-LENZ (81) qui est volontiers utilisée lorsqu'il s'agit de médicaments dont la toxicité apparaît rapidement pour de faibles doses. Cette technique consiste essentiellement en une perfusion endoveineuse lente de la solution médicamenteuse portée à la température de 38°C, le Cobaye étant légèrement anesthésié pour faciliter la contention. Le Codex Français (132) recommande pour un tel essai l'usage de dix Cobayes au moins, mâles de préférence, d'un poids de 300 gr. environ. Les battements du coeur peuvent être suivis à l'aide d'un enregistrement électrocardiographique en même temps que les mouvements respiratoires sont rendus mieux perceptibles grâce à une épingle piquée entre deux côtés. La perfusion s'effectue au débit régulier de 1 ml/mn. jusqu'à l'arrêt du coeur pendant au

moins dix secondes. A ce moment le robinet est fermé et il suffit de noter la quantité de liquide écoulé, ainsi que le temps de perfusion qui doit être compris entre 15 et 30 minutes. Connaissant la concentration de la solution, on peut alors établir la moyenne arithmétique des DMM obtenues dans chaque série pour chaque échantillon étudié et comparer ces résultats entre eux. Une telle technique présente cependant l'inconvénient de ne pas donner de renseignements précis sur la valeur cardiotonique des préparations à titrer. Aussi sera-t-il souhaitable de compléter l'étude toxicologique par une étude physiologique sur le muscle cardiaque lui-même, la technique de l'oreillette isolée convenant très bien à cet effet.

Par ailleurs on doit citer le dosage biologique de la digitale effectué sur des chats ou des chattes ni gravidiques ni en lactation, pesant 1,7 à 2,7 kg. On opère chez le chat anesthésié à l'éther ou chez le chat spinal dont on enregistre les pulsations cardiaques. Le chat spinal soumis à la respiration artificielle après section sous-bulbaire. Il s'agit de perfusion continue dans une veine (1 ml par minute) jusqu'à l'arrêt cardiaque (10 chats au moins).

RAPPEL DE STATISTIQUE BIOLOGIQUE

Pour faciliter l'interprétation des résultats obtenus il est souvent utile de faire appel aux tests statistiques de comparaison. Le calcul des indices de dispersion est une première étape servant à déterminer les intervalles de confiance du paramètre considéré pour chacun des échantillons, mais le plus souvent cependant, on utilisera directement un test d'homogénéité sans avoir au préalable déterminé séparément ces intervalles de confiance ; pratiquement donc, cela revient à calculer l'écart type, l'erreur standard et un coefficient qui dépend de la façon d'envisager les échantillons. Ce sera le test T de STUDENT lorsque l'on compare les échantillons deux à deux et le test F de SNEDECOR lorsque l'on compare les échantillons dans leur ensemble.

L'Ecart-type définit les limites de variation statistique des résultats autour de la moyenne calculée dans l'échantillon. On l'obtient en appliquant la formule suivante, valable lorsqu'il s'agit d'un petit nombre d'essais, c'est-à-dire inférieur à trente :

$$\text{Ecart-type} = \frac{(x - \bar{X})^2}{(n-1)}$$

x = résultat obtenu dans chaque expérience

X = Moyenne arithmétique des résultats individuels

n = nombre d'expériences.

L'Erreur-standard est la limite de variation statistique des différentes moyennes d'échantillonnage, calculées expérimentalement autour de la moyenne idéale "vraie" de la population. Elle se calcule à partir des mêmes mesures élémentaires que l'écart-type et a pour formule :

$$S_m = \frac{(x - \bar{X})^2}{n(n-1)}$$

Le test de STUDENT est un test de comparaison de deux moyennes obtenues, toutes choses égales d'ailleurs, qui permet, en se basant sur des considérations mathématiques théoriques, de déduire si la différence observée entre deux moyennes X_1 et X_2 est compatible ou non avec l'hypothèse que les deux échantillons proviennent d'une population unique. Ce test comme les autres du même genre ne permet que d'affirmer et encore avec un certain degré de probabilité, une divergence et non une identité des résultats. Il importe de ne pas perdre de vue ce point capital. Les équations qui permettent le calcul de T sont les suivantes :

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{S_d}, \text{ avec } S_d = \sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \text{ et}$$

$$t = \frac{(x_1 - \bar{X}_1)^2 + (x_1 - \bar{X}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

La différence $(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)$ observée sera significative lorsque la valeur trouvée pour t sera supérieure à un seuil t qui dépend premièrement de l'effectif des échantillons et précisément du nombre $= n_1 + n_2 - 2$ dit "nombre de degrés de liberté" et

deuxièmement d'un coefficient de sécurité choisi par l'expérimentateur, mais habituellement égal à 0,95.

Le test de F permet également de déduire si les différences observées entre plusieurs échantillons peuvent être raisonnablement attribuées à de simples fluctuations liées au hasard de l'échantillonnage ou si, au contraire, elles traduisent nécessairement des divergences réelles, significatives. Il s'agit en fait d'une analyse de variance effectuée de deux façons différentes et indépendantes, l'une des estimations (U_r) étant faite de façon à éliminer les influences du facteur agissant sur les différents lots et dont on étudie précisément l'action. L'autre estimation (U_f) est telle qu'elle mettrait, au contraire, en évidence les influences éventuelles de ce même facteur. La façon de calculer F est la suivante :

$$F = \frac{U_f}{U_r} = \frac{[n_1(\bar{m}_1 - \bar{M})^2 + n_2(\bar{m}_2 - \bar{M})^2 + \dots + n_n(\bar{m}_n - \bar{M})^2] v_r}{[\sum (x_1 - \bar{m}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{m}_2)^2 + \dots + \sum (x_n - \bar{m}_n)^2] v_f}$$

x_1 = Résultat individuel dans le lot 1

x_2 = Résultat individuel dans le lot 2

x_n = Résultat individuel dans le lot n

m_1 = Moyenne des résultats du lot 1

m_2 = Moyenne des résultats du lot 2

m_n = Moyenne des résultats du lot n

M = Moyenne générale de tous les lots

v_r = Degrés de liberté de la dispersion résiduelle (Nombre total d'expériences - nombre de lots)

v_f = Degrés de liberté de la dispersion factorielle (Nombre de lots - 1)

Comme nous l'avons déjà vu pour le test de STUDENT, les différences observées seront significatives lorsque la valeur F calculée sera supérieure à une valeur théorique dépendant du nombre de degrés de liberté et du coefficient de sécurité choisi.

C H A P I T R E I I

Etude expérimentale in vitro
des principaux glucosides cardiotoniques

- Recherche des doses équipotentiellles -

La recherche des doses équipotentielles a été entreprise pour fournir une base quantitative objective à nos comparaisons ultérieures (chapitre III, étude in vivo).

Une correspondance d'activité cardiotonique in vitro avait déjà été donnée par LA BARRE et GENGOUX (87), avec cette technique, mais leurs résultats ayant suscité des critiques quant à leur reproductibilité, il nous a paru intéressant de reprendre cette comparaison.

MATERIEL ET METHODE

Pour réaliser nos essais, nous avons utilisé des lapins et des cobayes adultes provenant du même élevage, soumis pendant au moins deux semaines au régime standard de l'animalerie du laboratoire, ces animaux ne subissaient aucune préparation particulière avant les expériences. Nous avons utilisé indistinctement des mâles, des femelles, aucune différence significative n'ayant été observée. Au moment de la préparation, l'animal était rapidement sacrifié par saignée et les oreillettes prélevées selon la technique de TREVAN (cité dans la réf. 87).

Pour nos expériences, nous les disposions dans un bain de 50 ml de liquide de Tyrode * à pH 7,2 maintenu à 37°C et soumis à courant modéré d'oxygène (fig. 4). Chacun des dérivés digitaliques a été expérimenté à partir

TYRODE* : NaCl 8 g, NaHCO₃ 1 g, KCl 0,2 g, CaCl₂ 0,2 g
MgCl₂ 0,1 g, Glucose 2 g, Eau distillée 1000 g .

de sa forme cristallisée mise en solution hydroalcoolique de telle façon que chaque dose additionnée au bain de perfusion était contenue dans 0,2 ml de solution.

On enregistre le tracé auriculaire pendant 30 secondes toutes les minutes au cours des 5 premières minutes, puis pendant une minute au cours de la 6ème minute. Nous lavons ensuite abondamment au Tyrode de façon à ramener la préparation à son amplitude de départ puis nous attendons 30 minutes avant de passer à l'essai suivant.

Le calcul de l'effet inotrope est basé sur la formule $\frac{100 \cdot \bar{x}}{a}$ où, a = amplitude de départ en mm et x = la variation d'amplitude à la 6ème minute en mm aussi.

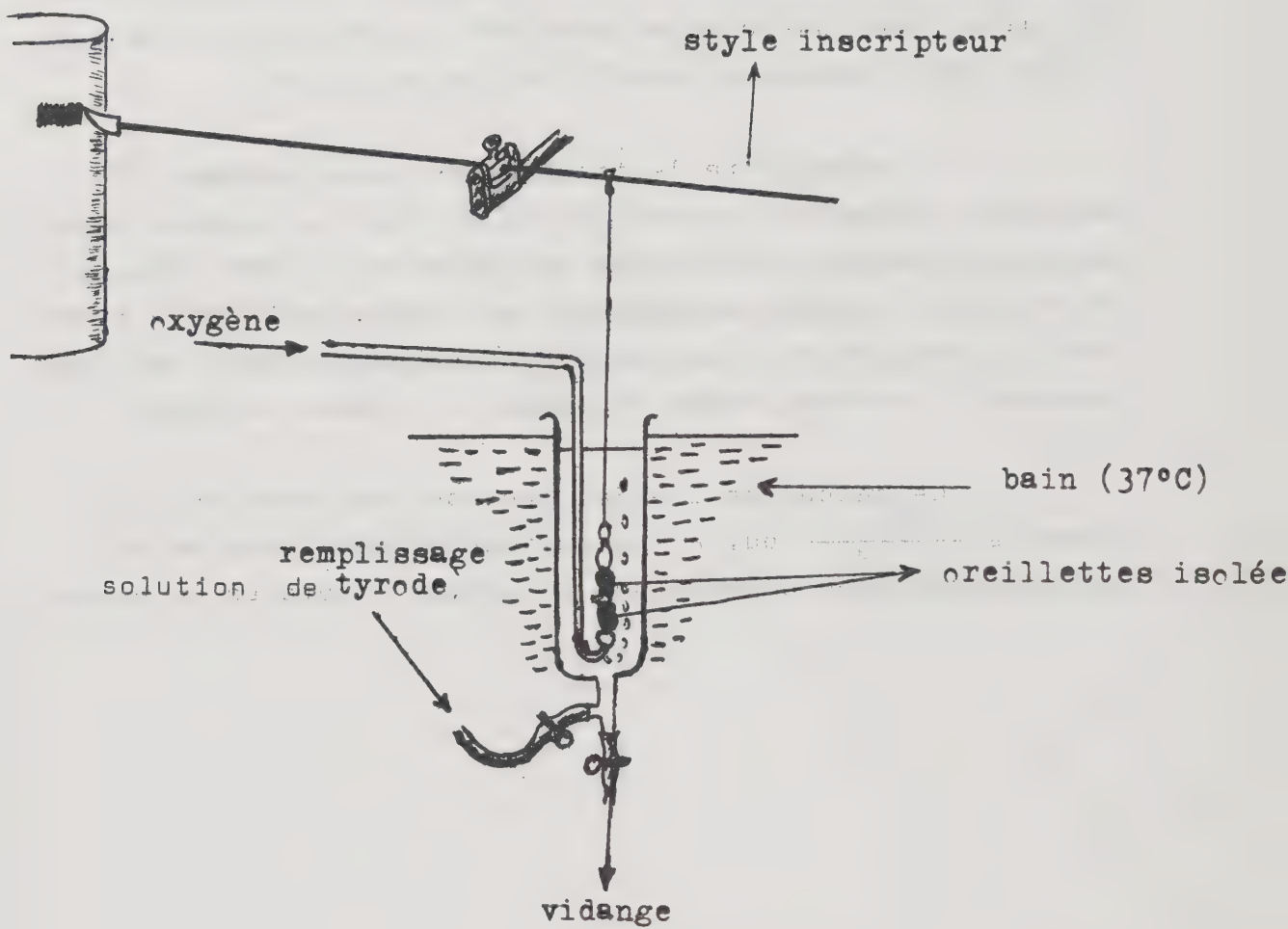


Fig. 4 : Schéma du montage de l'oreillette isolée

RESULTATS

Les doses physiologiques équipotentiellles rapportées par LA BARRE et GENGOUX chez le lapin soit 1/4 U.I. d'extrait total de digitale, 60 μ g de Digitoxine, 25 μ g de K-Strophantoside et 75 μ g de Lanatoside-C se sont montrées d'emblée toxique lors de nos essais. Nous avons dû les diminuer progressivement pour arriver à obtenir un effet inotrope idéal. C'est ce qu'expriment les tableaux récapitulatifs I et II.

1 - Expériences réalisées sur oreillettes

isolées de Cobaye

a) EXTRAIT TOTAL DE DIGITALE

(Pantocardine*)

1/4 U.I. :

Nous avons obtenu un effet inotrope positif d'environ 300 pour 100. Des manifestations de toxicité sont apparues dès la deuxième minute suivant l'addition de cette dose, sous forme d'arythmies. Ces manifestations sont allées en s'accroissant, puis ont cédé la place à un inotropisme et à un chronotropisme négatifs qui eux-mêmes précédaient l'arrêt des contractions (voir fig. 5d).

1/8 U.I. :

L'effet inotrope d'une telle dose est déjà moins accusé (221 pour 100) mais l'effet toxique subsiste, c'est

pourquoi nous la considérons comme dose toxique (voir fig. 5c).

1/16 U.I. :

Cette dose produit une augmentation de 88 pour 100 mais sans être toxique (voir fig. 5b).

1/32 U.I. :

L'effet inotrope de cette dose a entraîné un accroissement de l'amplitude des contractions de 56 pour 100. Au cours de nos essais nous n'avons constaté aucune toxicité. Dès lors nous considérons cette dose comme physiologique (voir fig. 5a).

b) DIGITOXINE

30 µg :

Cette dose détermine une augmentation d'amplitude des contractions de 200 pour 100 avec manifestations toxiques dès la troisième minute de contact.

20 µg :

Une telle dose provoquait une augmentation d'amplitude de 85 pour 100 mais on n'a observé aucune manifestation de toxicité.

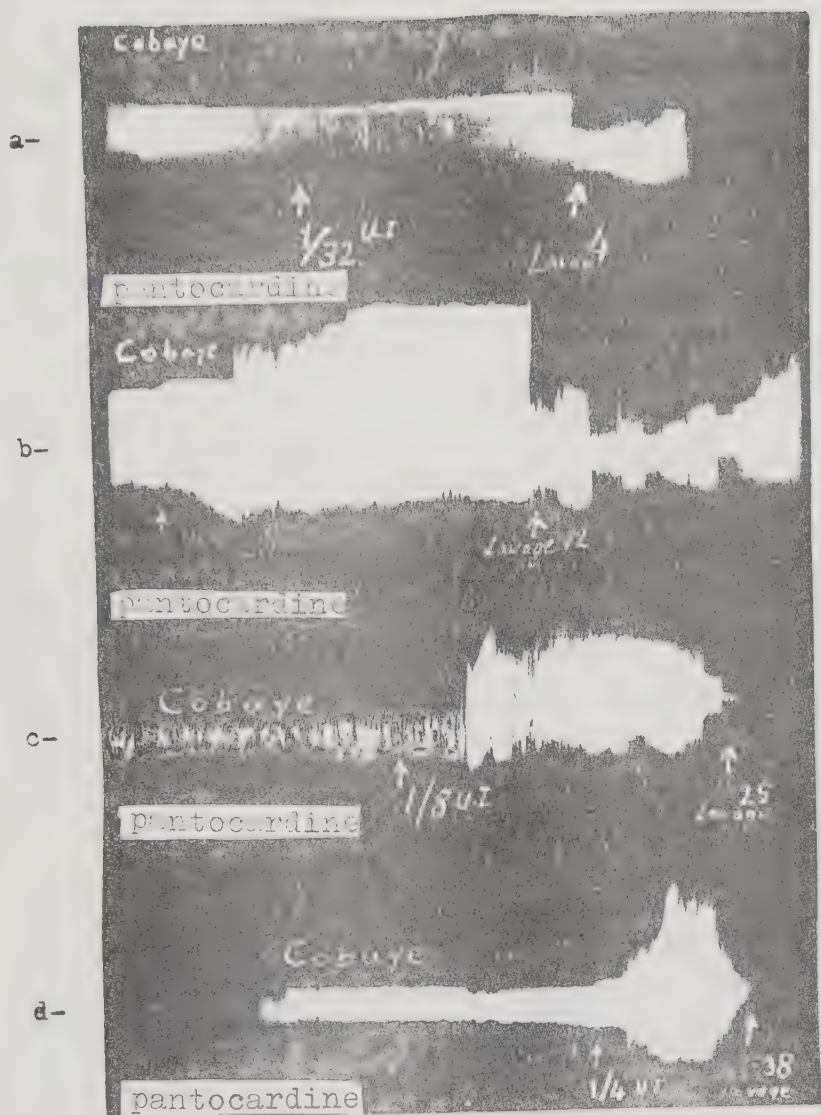


Fig. 5 : Divers effets de la PANTOCARDINE sur l'oreillette isolée de Cobaye

15 μ g :

L'amplitude des contractions augmente progressivement pour atteindre 50 pour 100 à la minute de contact sans manifestation de toxicité. Nous considérons cette dose comme physiologique (voir fig. 6c)

c) LANATOSIDE-C

75 μ g :

Lorsqu'on a additionné une telle dose, nous avons constaté à la fin de la ~~sixième~~ minute une augmentation d'amplitude des contractions de 156 pour 100 accompagné d'une tachyarythmie importante.

50 μ g :

L'effet inotrope de cette dose s'est révélé être de 86 pour 100 sans manifestations apparentes de toxicité.

40 μ g :

Nous avons constaté une augmentation d'amplitude des contractions de 59 pour 100. Cette dose nous paraît ainsi plus physiologique que les doses précédentes de lanatoside-C (voir fig. 6b)

d) K-STROPHANTOSIDE

15 μ g :

L'action inotrope de cette dose s'est chiffrée à 115 pour 100. Cependant on observe une tachyarythmie persistante qui permet de ranger ce cardiotonique immédiatement après la digitoxine du point de vue de la toxicité.

10 μ g :

L'action d'une telle dose de K-Strophantoside sur l'oreillette était progressive, la variation d'amplitude des contractions atteignait en moyenne 96 pour 100 ; on n'a observé aucune manifestation toxique malgré ce remarquable accroissement d'amplitude.

6 μ g :

Cette dose détermine un accroissement d'amplitude des contractions de 55 pour 100, ce que nous considérons comme dose physiologique au niveau des oreillettes de cobaye (voir fig. 6a)

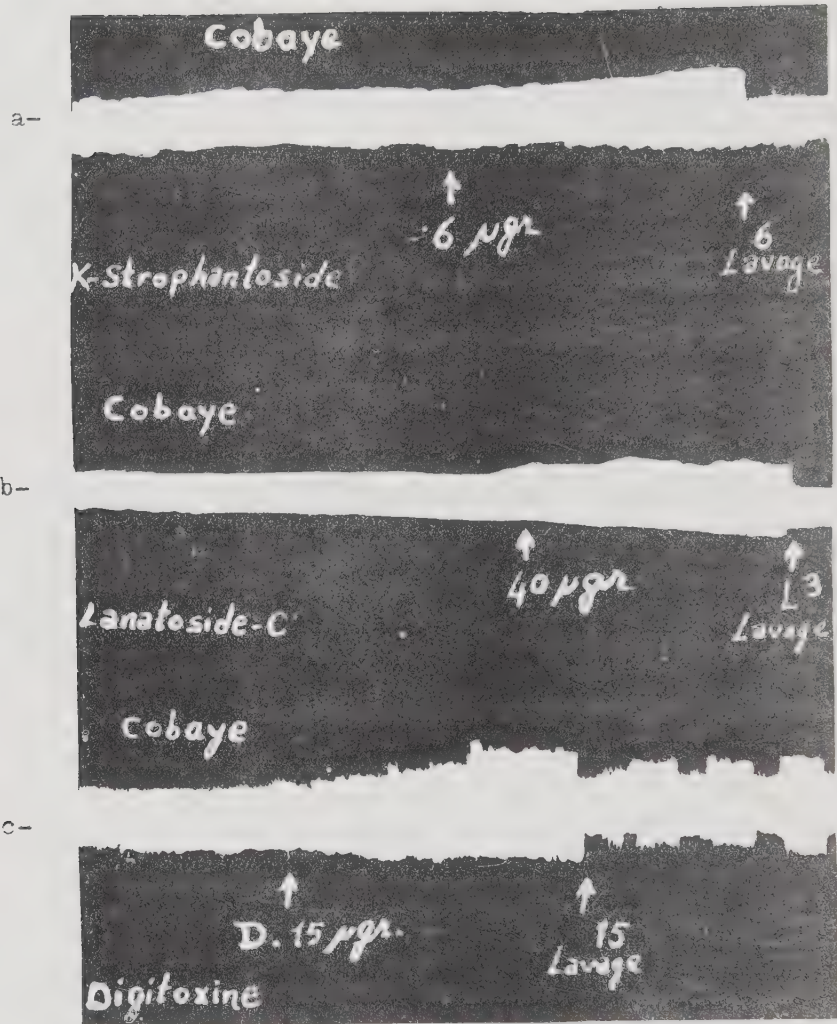


Fig. 6 : Action des doses physiologiques d'autres dérivés digitaliques utilisés sur l'oreillette isolée de Cobaye

TABLEAU 1

- Etude sur les oreillettes isolées de Cobaye -

CARDIOTONIQUES UTILISES	D O S E	AUGMENTATION D'AMPLITUDE (6ème MINUTE) (en pourcentage)	NOMBRE DE LAVAGES
PANTOCARDINE (extrait total de digitale)	1/4 UI	300 $\bar{+}$ 40 %	38
	1/8 UI	221 $\bar{+}$ 25 %	24
	1/16 UI	88 $\bar{+}$ 16 %	12
	1/32 UI	56 $\bar{+}$ 11 %	6
DIGITOXINE	30 μ g	200 $\bar{+}$ 65 %	46
	20 μ g	85 $\bar{+}$ 27 %	21
	15 μ g	50 $\bar{+}$ 14 %	15
LANATOSIDE-C	75 μ g	156 $\bar{+}$ 38 %	15
	50 μ g	86 $\bar{+}$ 10 %	6
	40 μ g	59 $\bar{+}$ 13 %	4
K-STROPHANTO- SIDE	15 μ g	115 $\bar{+}$ 39 %	15
	10 μ g	96 $\bar{+}$ 17 %	10
	6 μ g	55 $\bar{+}$ 6 %	6

2 - Expériences réalisées sur oreillettes

isolées de Lapin

a) EXTRAIT TOTAL DE DIGITALE

(Pantocardine^{*})

1/4 U.I. :

Nous avons observé non seulement une augmentation en moyenne de 227 pour 100 par rapport à l'amplitude initiale mais des manifestations de toxicité au niveau du tissu cardiaque. Ces dernières se produisent surtout à partir de la troisième minute d'enregistrement et s'intensifient au fur et à mesure que la contraction des oreillettes augmente. Nous avons effectué, dans l'intention d'éliminer ces effets et de retrouver l'amplitude initiale des contractions, un total de 28 lavages successifs de la préparation mais en vain ; non seulement on n'a pas retrouvé l'amplitude initiale mais encore les tachyarythmies auriculaires n'ont fait que s'accroître jusqu'à l'arrêt de l'activité des oreillettes (voir fig. 7d.).

1/8 U.I. :

Cette dose est également toxique sur les oreillettes isolées tout en produisant une variation d'amplitude des contractions de 150 pour 100 ; les tachyarythmies s'accroissent à partir de la quatrième minute d'enregistrement. et nous avons lavé la préparation une vingtaine de fois sans pouvoir les éliminer (voir fig. 7c).

1/10 U.I. :

L'effet inotrope d'une telle dose s'élève à 108 pour 100 sans manifestations toxiques. Dix lavages suffisent pour retrouver l'amplitude de départ (voir fig. 7b).

1/16 U.I. :

Nous avons constaté un accroissement d'amplitude des contractions de 64 pour 100, après quatre lavages successifs, on a réobtenu sans peine l'amplitude de départ. Il s'avère donc que cette dose possède un effet cardiotonique plus convenable que les autres, puisqu'elle ne s'accompagne d'aucune manifestation toxique et que ses effets sont facilement réversibles. C'est la raison pour laquelle nous l'avons retenu comme dose physiologique (voir fig. 7a).

b) DIGITOXINE

60 μ g :

Nous avons obtenu une augmentation des contractions auriculaires de 316 pour 100 dès la troisième minute. Nous considérons cette dose comme toxique, car il est apparu une tachyarythmie graduelle et malgré une moyenne de 29 lavages successifs des oreillettes, on ne pouvait retrouver l'amplitude de départ.

45 μ g :

Lorsque nous avons eu recours à cette dose, on

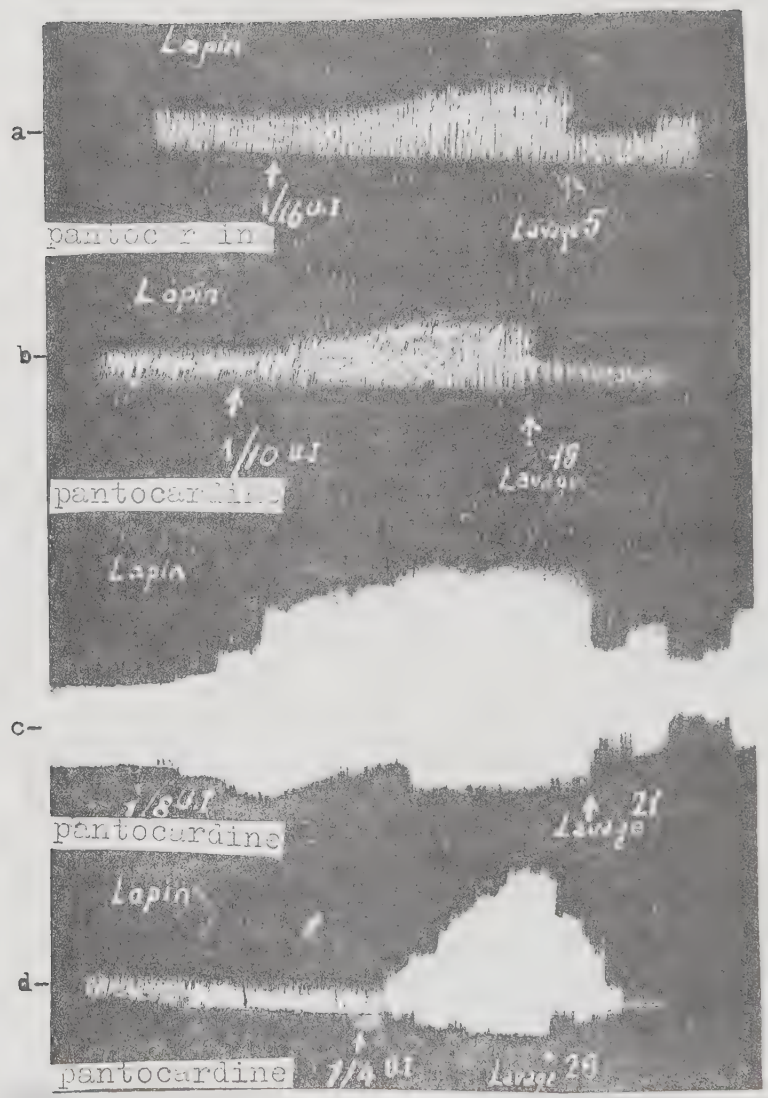


Fig. 7 : Divers effets de la PANTOCARDINE sur l'oreillette isolée de Lapin

a constaté à la fin de la sixième minute d'enregistrement un effet inotrope sans manifestations de toxicité. L'accroissement d'amplitude atteignait 85 pour 100.

35 ug :

L'augmentation d'amplitude des contractions a été en moyenne de 54 pour 100. On n'a jamais observé d'effets toxiques, bien que le retour à l'amplitude de départ après une telle dose de digitoxine fut encore fort difficile. Il n'a pas fallu moins de 21 lavages pour y arriver, ce qui illustre la fixation particulièrement forte de la digitoxine au niveau du muscle cardiaque (voir fig. 8c).

c) LANATOSIDE-C

150 ug :

Cette dose entraîne une augmentation d'amplitude de contraction de 79 pour 100. Cet effet inotrope était accompagné d'un bathmotropisme positif très marqué illustré sur l'enregistrement par l'apparition de tachyarythmie. L'effet inotrope et bathmotrope des oreillettes au bout de 93 minutes d'enregistrement.

100 ug :

Nous avons constaté pour une telle quantité de lanatoside-C sur les oreillettes isolées, une augmentation de l'amplitude des contractions de 109 pour 100, cette dose n'entraînant pas de tachyarythmie, en dépit

de son très remarquable effet inotrope positif. Il fallait cependant procéder à des lavages de la préparation pour la ramener à son amplitude de départ.

75 ug :

L'augmentation d'amplitude des contractions atteinte pour une telle dose a été en moyenne de 63 pour 100. Au cours de nos expériences, on n'a pas constaté de manifestations de toxicité. Un tel effet inotrope de 75 ug de Lanatoside-C nous a paru intéressant sur le plan physiologique (voir fig. 8b).

d) K-STROPHANTOSIDE

25 ug :

La variation d'amplitude de contraction fut en moyenne de 175 pour 100, l'effet inotrope s'accompagnant d'une tachyarythmie importante ; malgré les lavages successifs de la préparation, l'amplitude de départ ne fut jamais rétablie.

20 ug :

Cette dose produisait une augmentation moyenne de 108 pour 100 sans être toxique.

15 ug :

Une telle dose s'est montrée intéressante puisque

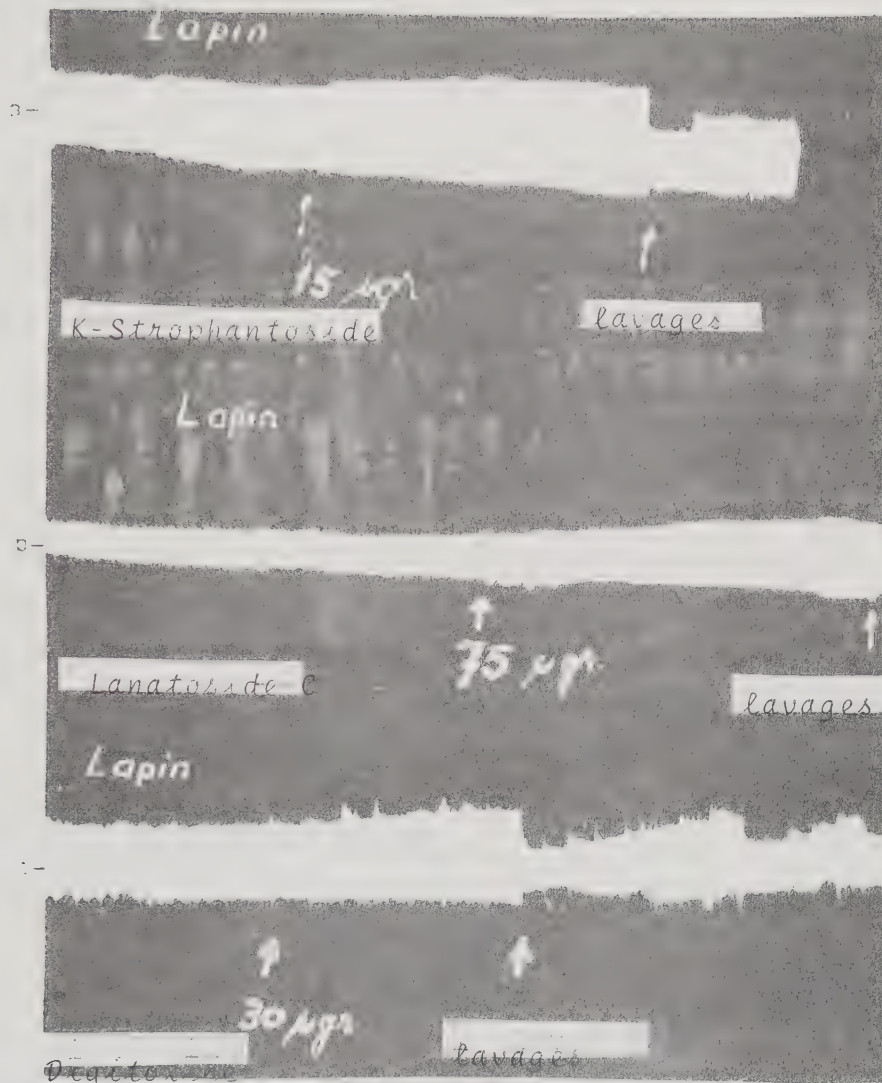


Fig. 9 : Action des doses physiologiques
d'autres dérivés digitaliques
utilisés sur l'oreillette iso-
lée de Lapin

-
l'on a obtenue une augmentation d'amplitude moyenne de 64 pour 100, les lavages successifs nous ont permis de retrouver l'amplitude initiale des contractions en minute (voir fig 8a).

DISCUSSION

Les digitaliques exercent leurs actions sur les oreillettes non fatiguées, non seulement en augmentant la force contractile myocardique mais aussi par un accroissement du rendement mécanique du muscle cardiaque, alors que les autres substances douées d'un effet cardiotonique ainsi que les catécholamines, favorisent une augmentation de la force contractile du myocarde sans accroître le rendement mécanique.

Depuis deux siècles, on croyait que les digitaliques étaient surtout actifs sur le myocarde décompensé, mais ces dernières années, la notion classique de l'inactivité de la digitale sur un coeur sain est controversée. De nombreux auteurs (2, 11, 12, 24, 25, 26, 50, 73, 82, 85, 113, 114, 123, 136), admettent en effet que la digitale agit de manière voisine sur le coeur défaillant et sur le coeur sain. Nos propres préparations n'étaient préalablement pas fatiguées mais nous avons cependant observé un effet inotrope positif. D'autre part, nous avons effectué une série d'expériences sur l'oreillette fatiguée préalablement par une hypoxie, mais aucune différence n'a été obser-

Recherchant in vitro des doses cardiotoniques de référence, nous avons fréquemment observé des phénomènes d'intoxication sur la préparation. Après une augmentation très marquée du rythme et de l'amplitude des contractions,

TABLEAU 2

- Etude sur les oreillettes isolées de Lapin -

CARDIOTONIQUES UTILISES	D O S E	AUGMENTATION D'AMPLITUDE (6ème MINUTE) (en pourcentage)	NOMBRE DE LAVAGES
PANTOCARDINE (extrait total de digitale)	1/4 UI	227 $\bar{+}$ 70 %	23
	1/8 UI	150 $\bar{+}$ 43 %	21
	1/10 UI	108 $\bar{+}$ 23 %	13
	1/16 UI	64 $\bar{+}$ 14 %	5
DIGITOXINE	60 μ g	316 $\bar{+}$ 33 %	29
	45 μ g	85 $\bar{+}$ 13 %	27
	30 μ g	54 $\bar{+}$ 12 %	18
LANATOSIDE-C	150 μ g	179 $\bar{+}$ 44 %	20
	100 μ g	109 $\bar{+}$ 25 %	12
	75 μ g	63 $\bar{+}$ 15 %	4
K-STROPHANTO- SIDE	25 μ g	175 $\bar{+}$ 45 %	23
	20 μ g	108 $\bar{+}$ 14 %	20
	15 μ g	64 $\bar{+}$ 8 %	5

on voyait rapidement apparaître des extrasystoles, éventuellement suivies de l'arrêt des battements. Ces extrasystoles se sont en fait manifestées pour 1/4 U.I. de pantocardine (Extrait total de digitale) , 25 µg de K-strophantoside, 60 µg de digitoxine et 150 µg de lanatoside-C, soit donc les doses isodynames trouvées par LA BARRE et GENGOUX (87). Celles-ci se révélant toxiques, nous avons décidé d'étudier l'activité de doses plus faibles. Nos résultats montrent que non seulement l'isodynamie subsiste pour des doses correspondant à la moitié de ces doses toxiques mais aussi que l'activité inotrope n'est pas fort différente de celle de ces dernières.

HANS (63) signalait un accroissement d'amplitude des contractions auriculaires d'environ 30 pour 100 pour le 1/4 U.I. de digitale étalon ou pour 60 µg de digitaline sur l'oreillette isolée, alors que nous observons pour notre part une variation positive d'environ 45 à 65 pour 100 pour les doses isodynames de différents digitaliques étudiés.

Nous constatons aussi, à en juger par le nombre des lavages, que la fixation de ces substances au niveau du tissu auriculaire est fort différente. C'est ainsi que le lanoside-C peut être considéré comme un dérivé cardiotonique très facile à éliminer des oreillettes. Pour la dose physiologique le lanoside-C au niveau des oreillettes de lapin, nous devons recourir en moyenne à 4 lavages de la préparation avant de retrouver l'amplitude de départ des contractions. La dose de 100 µg de lanatoside-C s'éliminait déjà plus difficilement que la dose physiologique de 75 µg, mais toutefois à la fin de 12 lavages successifs, nous avons aisément obtenu de nouveau l'amplitude de départ sans manifestations toxiques. En ce qui concerne la dose toxique, à savoir 150 µg de lanatoside-C, nous avons fait une vingtaine de lavages mais les manifestations ne cessaient pas.

La fixation sur l'oreillette de la Pantocardine et du K-strophantoside semblait plus ou moins identique. Pour éliminer la dose physiologique, 5 lavages de la préparation suffisaient, pour des quantités plus élevées de ces substances c'est à dire 1/10 U.I. de Pantocardine et 20 ug de K-strophantoside, l'élimination était plus difficile, mais le nombre des lavages restait du même ordre de grandeur.

Quant à la digitoxine, elle s'éliminait plus difficilement puisque nous avons eu besoin de 18 lavages pour éliminer notre dose physiologique de la préparation et pour de plus fortes doses, cette élimination est encore plus difficile au point que nous n'avons pu effectuer qu'un seul essai sur chaque préparation, alors que pour les autres substances nous avons réalisé trois ou quatre expériences en moyenne. Cela étant, on est en droit de craindre, en thérapeutique, le danger des répétitions des doses curatives, puisqu'elles ne s'éliminent pas très facilement.

Comme on peut encore le constater dans les tableaux récapitulatifs I et II, les oreillettes de lapin requièrent pour un même effet inotrope des doses de cardiotonique environ deux fois plus élevées que les oreillettes de cobaye. D'autre part d'après FAUCONNET (cité dans la thèse de TAPIN (149)), l'affinité du coeur de cobaye pour la digitoxine est relativement faible ; cependant dans nos expériences sur l'oreillette isolée de cobaye nous n'avons observé aucune différence avec ceux des lapins au point de vue des résultats obtenus.

En ce qui concerne les résultats statistiques, l'application du test F aussi bien pour les expériences réalisées sur Cobaye que celles réalisées sur Lapin, montre que les écarts des résultats obtenus pour les doses physiologiques de chacun des quatre cardiotoniques

étudiés ne sont pas significatifs. D'autre part le 1/4 U.I. de Pantocardine se montre toxique alors qu'au point de vue inotrope, il n'a aucun écart significatif avec les effets de 1/8 U.I.

CONCLUSIONS

1 - L'extrait total de digitale augmente moins que le lanatoside-C, la digitoxine et la K-strophantoside, la force de contraction systolique isométrique. L'action cardiotonique de K-strophantoside sur l'oreillette est plus rapide que celle des autres substances utilisées.

2 - Nous avons obtenu un effet inotrope positif identique, sur l'oreillette isolée normale de cobaye et de lapin, à celui de l'oreillette préalablement fatiguée par hypoxie.

3 - Les modifications de l'effet inotrope de chacun des médicaments utilisés ne sont pas significatives pour l'oreillette du Cobaye et pour celle du Lapin aux doses isodynâmes.

4 - La digitoxine s'élimine moins facilement sur le myocarde (oreillette) que d'autres digitaliques utilisés.

5 - D'après nos dosages biologiques réalisés sur l'oreillette isolée de Cobaye et de Lapin, les doses thérapeutiques équipotentiellles des principaux digitaliques sont les suivantes :

<u>Animal</u>	<u>Cardiotoniques</u>	<u>Doses Thérapeutiques</u> <u>Equipotentiellles</u>
COBAYE	Pantocardine	1/32 U.I.
	Digitoxine	15 µg
	K-Strophantoside	6 µg
	Lanatoside-C	40 µg

LAPIN	Pantocardine	1/16 U.I.
	Digitoxine	30 µg
	K-Strophantoside	15 µg
	Lanatoside-C	75 µg

6 - Pour un même effet inotrope, l'oreillette isolée de Lapin requiert des doses environ deux fois plus élevées que l'oreillette isolée de Cobaye.

C H A P I T R E I I I

ETUDE EXPERIMENTALE IN VIVO DES PRINCIPAUX GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES

Comparaison chez le Lapin de l'action
sur la contraction myocardique,
la pression artérielle et la respiration

Dans la partie précédente de ce travail nous avons étudié les doses physiologiques et toxiques des glucosides cardiaques utilisés qui produisent les modifications caractéristiques et exagérées de l'amplitude des contractions sur l'oreillette isolée de Cobaye et de Lapin et avons déterminé les doses physiologiques et létales de ces substances. Dans cette présente partie nous nous sommes attaché surtout à comparer les modifications post-digitaliques de la force contractile des ventricules. Elles consistent à mesurer la force ventriculaire systolique au moyen de l'appareil de CUSCHNY. Chaque glucoside cardiotonique fut administré à différentes doses afin de montrer les effets sur la force contractile du coeur et les doses létales. Quoique ces deux facteurs (modification de la force contractile et la dose mortelle) aient été déterminés dans différentes conditions d'expérience, "l'index thérapeutique" ainsi obtenu est considéré comme une valeur intéressante. D'autre part ces expériences ont été réalisées avec enregistrement simultané de l'ECG, de la pression artérielle et de la respiration. La connaissance de l'action directe et indirecte des digitaliques sur la force contractile est en effet un élément essentiel pour leur emploi en thérapeutique. Ce problème a été critiqué par plusieurs auteurs, en particulier GOLD et CATTELL (55) utilisant une préparation de muscle papillaire isolée du Chat, qui considèrent que les glucosides digitaliques agissent surtout en augmentant la force contractile du coeur par une action primaire sur le myocarde.

KATZ et ses collaborateurs (77) ont montré par

contre expérimentalement, que les glucosides cardiaques n'ont pas une action directe sur la force contractile ou sur l'efficacité mécanique du myocarde et que l'action directe des digitaliques sur le myocarde est surtout un phénomène toxique. DOCK (36) déclare que les digitaliques sont presque inefficaces sur le muscle ventriculaire normal des animaux et explique que l'insuffisance cardiaque est le résultat d'un défaut métabolique corrigé électivement par les substances digitaliques. WEDD et BLAIR (163), Mc MICHEAL (117) et plusieurs autres auteurs partagent la même opinion.

De nombreuses investigations effectuées très récemment (2, 11, 12, 24, 25, 50, 73, 82, 85, 113, 114, 123, 136) ont montré que les glucosides cardiotoniques peuvent augmenter la force contractile du muscle cardiaque normal. Ceci montre que ces médicaments exercent la même action inotrope fondamentale sur le coeur normal et sur le coeur décompensé. Par conséquent l'ancien concept selon lequel les digitaliques exerçaient un effet nocif sur le myocarde normal, doit être considéré comme tout à fait inexact. D'ailleurs ce fait se retrouve également dans nos propres expériences sur l'oreillette isolée du cobaye et du lapin rapportés dans la première partie de ce travail.

COHN et LEVY (22) ont effectué une série d'expériences où ils ont utilisé l'appareil de CUSCHNY et l'ECG pour mesurer les modifications produites sur la force du coeur par les digitaliques. Les auteurs concluent que l'augmentation de l'amplitude des contractions ventriculaires est modéré aux doses thérapeutiques. En outre, cette technique a été utilisée par WALTON et BRODIE (157) et LOUBATIERES (103) pour examiner l'action cardiotonique de certains digitaliques sur le coeur des animaux d'expérience.

Au cours de nos expériences, nous nous occupons spécialement des modifications physiologiques et toxiques possibles du coeur lors de la perfusion des digitaliques utilisés. Nous apprécions nos résultats en quatre phases.

1 - Phase de latence : Cette phase se manifeste avant la fixation des glucosides cardiaques sur le myocarde, il n'y a pas de modification proprement dite des principaux paramètres (inotrope, chronotrope, pression artérielle et respiration), mais il existe toutefois de très petites modifications liées à l'excitation du vague. La fin de cette phase peut être considérée comme le début de la phase thérapeutique puisque les modifications sur les paramètres essentiels s'approchent de celles de la phase thérapeutique.

2 - Phase utile : Dans celle-ci, à partir des doses idéales fixées préalablement, on obtient une modification des principaux paramètres témoignant d'une amélioration convenable des contractions du coeur sous ECG. Cette phase se manifeste surtout par un allongement de la diastole (ralentissement du rythme) et un renforcement de la systole.

3 - Phase prétoxique : Cette phase fait suite insensiblement à la phase utile ou thérapeutique. La durée en est très courte, cependant l'observation des paramètres montre un effet sur le coeur de beaucoup supérieur à la phase précédente.

4 - Phase toxique : Au cours de cette phase nous observons les arythmies qui sont les signes les plus habituels du surdosage digitalique. Il s'agit d'arythmies de tous types. D'après GOLD (54) l'apparition de la phase toxique se manifeste par une

inversion de l'onde T. Pour CATTELL et GOLD (15), la dose létale de plusieurs cardiotoniques n'est pas proportionnelle à leurs effets sur la pression artérielle et serait surtout le fait d'une action sur le muscle cardiaque. MOE et VISSCHER (122) ont montré que l'association des digitaliques augmente l'action toxique sur le coeur.

Les manifestations toxiques provoquées par une dose excessive de digitaliques sont d'une grande importance pratique pour la thérapeutique en clinique. Puisque lorsque l'on emploie efficacement les digitaliques, on atteint à certains moments des taux de toxicité ; ceci est lié à la faible marge entre les doses thérapeutiques et toxiques.

Le coefficient de C/T (C = dose curative ; T = dose toxique) sera de proportionnalité linéaire, si la dose toxique des digitaliques est une extension de l'effet thérapeutique. Alors la dose toxique doit être rapportée à la dose thérapeutique et le rapport C/T doit être une constante pour les glucosides cardiotonique . L'apparition de signes ou symptômes quelconques d'intoxication digitalique représente une indication urgente à modifier la dose des digitaliques même si les manifestations toxiques semblent peu importantes. Effectivement, les effets sur le système nerveux central, sur le système digestif et d'autres effets secondaires (diurèse, vomissements, nausées, anorexie...) sont bien vite suivis de phénomènes d'intoxication cardiaque grave. Les symptômes habituels peuvent être distingués en gastro-intestinaux, nerveux et cardiaques. Dans ce travail, nous étudions les manifestations physiologiques et toxiques sur la force du coeur, sur la pression artérielle et sur la respiration de lapin endormi.

L'efficacité des glucosides cardiotoniques ne dépend pas seulement de leur action directe sur le muscle

cardiaque, mais aussi de la voie d'administration, de leur structure chimique, leur répartition tissulaire, leur vitesse de destruction et leurs effets cumulatifs. Il faut tenir compte en plus de la sensibilité de poids du sexe et de l'âge des sujets traités et enfin, surtout de la vitesse d'injection par voie intra-veineuse. Les éléments précédents doivent être envisagés pour interpréter les doses thérapeutiques et toxiques.

MATERIEL ET METHODE

Les animaux sont anesthésiés à l'aide d'une solution d'ethyluréthane (10 ml/kg de solution de IO p. 100 par voie intra-péritonale) et placés sous respiration artificielle (100ml d'oxygène pour un lapin de 3 kg avec une fréquence de 36/min). Après sternotomie médiane, nous enregistrons la force contractile cardiaque à l'aide du myocardiogramme de CUSCHNY, la pression artérielle carotidienne est prise au moyen du kymographe de LUDWIG et l'électrocardiogramme chaque 5 minutes au cours de la perfusion continue d'un digitalique. Les deux nerfs pneumogastriques sont intacts.

Nos recherches de la toxicité comparée de ces différents corps a été basée sur la détermination de la DL_{100} par la méthode d'injection jugulaire lente (1ml/min) de la solution de digitalique à la concentration trouvée comme dose utile lors des expériences précédentes sur l'oreillette isolée. En outre, sur quelques animaux nous avons essayé l'injection rapide de doses différentes et observé des modifications brutales de la pression artérielle, de la respiration et de l'ECG (fig. 9). Il est important de noter que la rapidité de l'injection de substances digitaliques permet de diminuer la quantité de la dose létale. D'ailleurs, KROVETZ et ses collègues (85) ont montré dans leurs recherches sur l'effet hémodynamique de solutions isotoniques injectées rapidement dans le coeur et dans les gros vaisseaux, que l'injection rapide de ces solutions produit des modifications significatives, immédiates et imprévisibles de la situation hémodynamique.

L'appareil que nous utilisons dans ce travail pour mesurer la force du coeur, a été crée par CUSCHNY en 1897 (27),

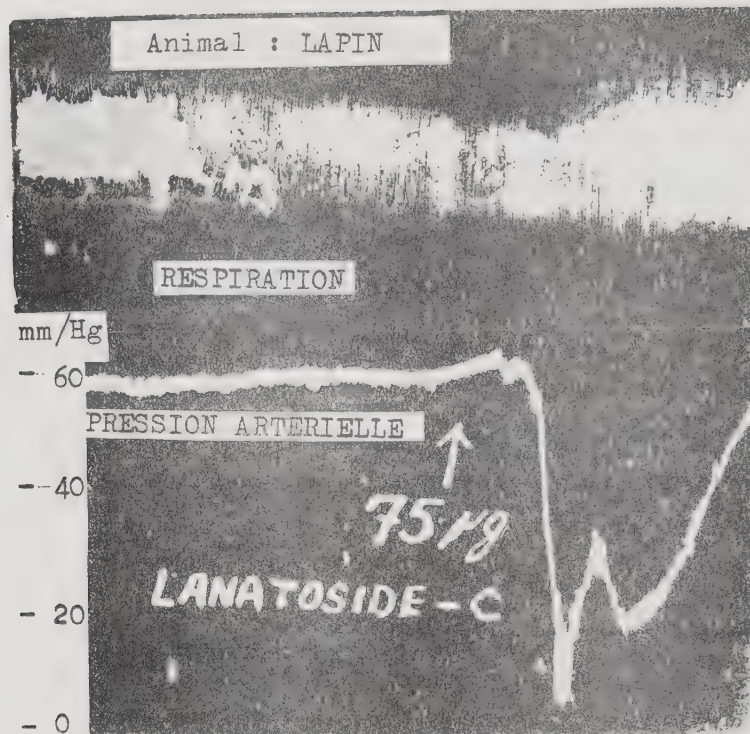


Fig. 9 : Modifications sur la respiration et sur la pression artérielle au cours d'une injection rapide

il a été modifié avec des variantes par WALTON et BRODIE (157) en 1947 et LOUBATIERES (103) en 1951. Nous avons équipé cet appareil de puissantes pinces fixatrices de façon à éviter toute déchirure de la musculature cardiaque ; l'armature est également beaucoup plus robuste que celle préconisée par les expérimentateurs précédents. Cet appareil permet d'étudier les contractions progressives du myocarde (fig. 10).

En ce qui concerne la technique d'intoxication aigüe sous enregistrement de l'ECG, le lapin (3 kg $\pm$ 500 gr.) anesthésié est fixé sur une planchette, en décubitus dorsal, la tête en hyperextension. Une trachéotomie est pratiquée et une canule est mise en place ; la pince d'HOFMAN règle l'amplitude des déplacements d'air dans la capsule de MAREY (enregistrement de respiration) ; quant à la respiration artificielle, les deux branches de la canule trachéale seront mises ultérieurement en communication avec une pompe. Une aiguille à olive, avec mandrin est introduite dans une branche de la veine jugulaire externe droite et cette aiguille est branchée sur l'appareil de perfusion rempli de la solution tonicardiaque étudiée. A l'aide d'un passa-fil, on isole ensuite l'artère carotide primitive gauche du cordon nerveux vago-sympathique ; le vaisseau est fermé temporairement avec une petite pince artérielle placée le plus bas possible, puis un fil noué pour empêcher le sang de refluer de la portion céphalique. Un peu en amont de la ligature, on fait une petite incision en V qui permettra d'insérer le bout effilé de la canule dans la carotide ; le fil serré autour de l'extrémité engagée la maintient en place. On pompe du liquide anticoagulant ($MgSO_4$) jusqu'à élimination de toute bulle d'air dans le circuit manométrique, puis l'extrémité libre de la canule avec le bouchon est obturé. On continue à pomper pour faire monter le mercure dans le manomètre et lorsque la dénivellation atteint 3 cm, soit 60 mm de pression, on serre la pince de PEAN sur l'ajutage supérieur du manomètre, on lâche la pince

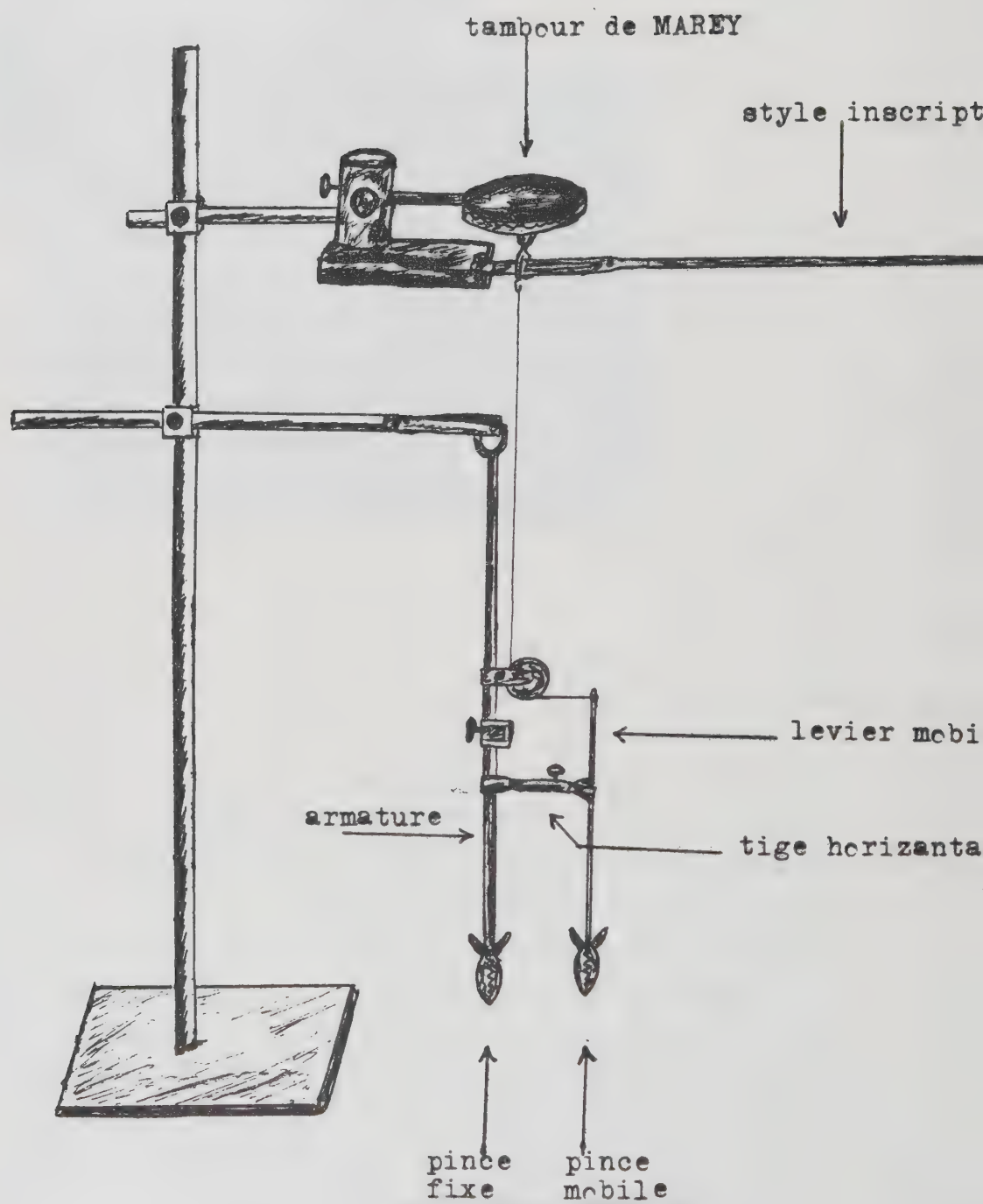


Fig. 10 : Le schéma du myocardiographe à traction réglable remplacé par un système à transmission par tambour de MAREY

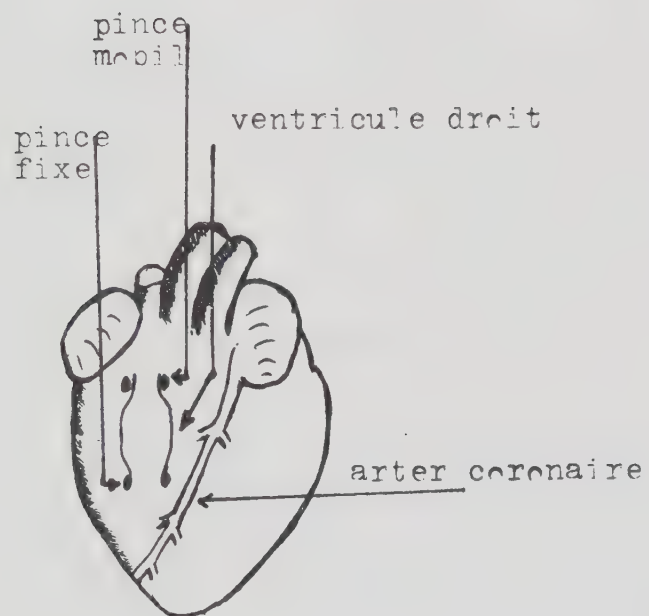


Fig. 11 : La position des pinces du myocardiographe sur le ventricule droit

artérielle et le sang vient ainsi se mélanger à l'anticagulat dans le bulbe de la canule.

Des aiguilles hypodermiques sont plantées aux quatres membres de l'animal et connectées avec les électrodes d'un électrocardiographe. Les tracés d'ECG seront enregistrés en D_2 avec une vitesse de déroulement du papier de 50 mm/sec.

Après avoir branché la canule trachéale sur une pompe à respiration artificielle, nous faisons une incision médiane sur le thorax de l'appendice xiphoïde vers le cou ; le sternum est coupé à l'aide d'un costotome. Dès l'ouverture du thorax, afin d'empêcher un collapsus des poumons, il faut augmenter le volume de pompe à respiration artificielle.

Le coeur est disposé sur son lit péricardique solidement fixé aux bords de la plaie thoracique. C'est sur la face antérieure du ventricule droit que le myocardiographe est placé. La pince fixe est solidement agrippée à quelques millimètres au dessus de l'artère coronaire gauche et la pince mobile à 5 mm environ du sillon interauriculo-ventriculaire. La position de la pince fixe, laissant l'artère coronaire gauche vers la pointe du coeur, évite en cours de fonctionnement de réduire accidentellement l'irrigation de ce vaisseau (fig. 11).

RESULTATS

EXTRAIT TOTAL DE DIGITALE (PANTOCARDINE)

Certains cliniciens prescrivent l'extrait total de digitale lors d'insuffisance cardiaque, d'autres au contraire pensent que ce médicament n'est que très rarement indiqué et dans des cas très spéciaux. MAGNUS (111) a attiré l'attention sur les constatations pharmacodynamiques essentielles dont on doit tenir compte lors de l'administration de l'extrait total de digitale aux doses thérapeutiques. L'auteur résume l'action de cette substance en cinq parties. 1°) Accroissement de pression systolique et diastolique. 2°) Amélioration de la circulation se traduisant par une plus forte teneur du sang veineux en oxygène. 3°) Ralentissement cardiaque et accroissement de pression artérielle. 4°) Effets secondaires (diurèse, vomissements, nausées,...). 5°) L'extrait total de digitale exerce son action surtout sur le myocarde ventriculaire mais aussi sur le myocarde auriculaire.

Comme on peut constater sur le tableau récapitulatif 3 et la figure 12, la pantocardine agit sur la respiration et la pression artérielle (fig. 13) d'une manière remarquable. Son action analeptique cardio-respiratoire est meilleure que celle du K-strophantoside mais moins bonne que celle du lanatoside-C. Néanmoins, signalons encore que l'action du K-strophantoside est plus rapide sur le coeur en raison de son extrême toxicité myocardique. Pour la pantocardine, on n'obtient aucune difficulté respiratoire lors de la perfusion et l'augmentation de l'amplitude de la respiration apparaît dès la phase de latence atteignant son amplitude maximale à la phase d'imprégnation. A ce moment, le rythme respiratoire augmente de plus en plus et à la fin de la phase toxique l'amplitude

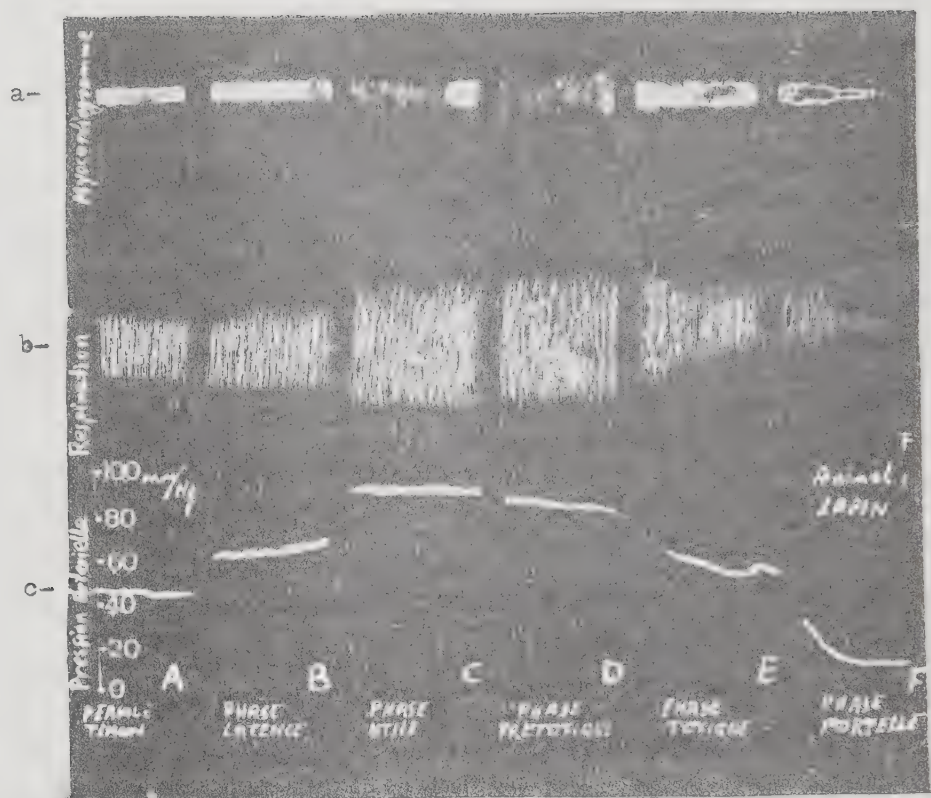
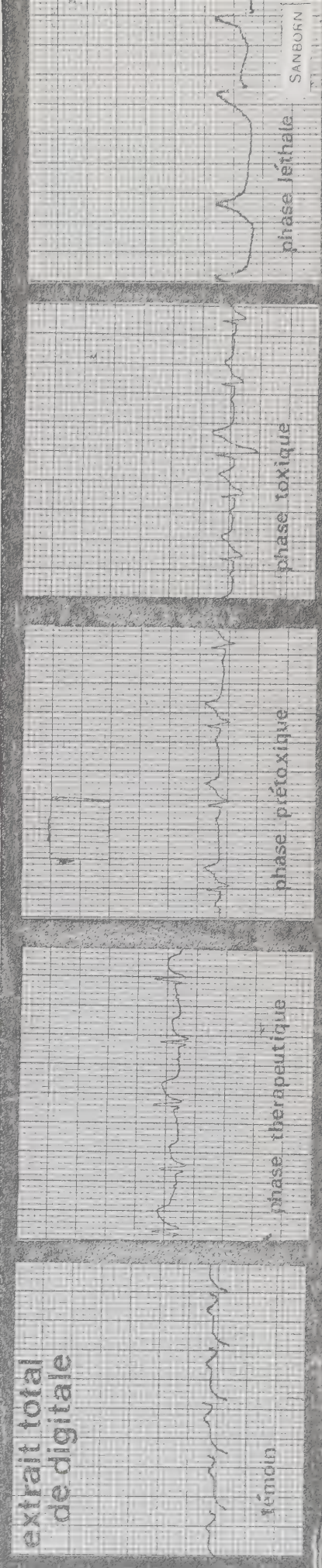


Fig. 12 : Modification de l'amplitude de force contractile (en a), de respiration (en b) et de pression artérielle (en c), lors d'une perfusion continue de pantocardine (1 ml/min. ; 1 ml = 0,03 UI) chez le Lapin



Fig. 13 : Modifications de la pression artérielle (en haut) et de l'ECG (en bas) au cours d'une perfusion continue d'extrait total de digitale (1ml/min. ; 1ml = 0,03 U.I.) chez le Lapin

ECG



devient brusquement nulle sans diminution progressive.

En raison de ses actions cardiaques particulièrement reproductibles, nous avons eu recours à cette substance comme étalon au cours de nos expériences in vitro et in vivo.

Aux faibles doses, la perfusion de la pantocardine accroît l'amplitude des contractions cardiaques et le travail du coeur en phase utile devient beaucoup plus efficace et peut atteindre en moyenne 50 à 65 celle de départ. Il y a, à la fois, une amélioration de la systole et de la diastole ainsi qu'une exagération du tonus. Si l'on emploie des doses plus fortes (phase prétoxique), la transmission de l'excitation de l'oreillette au ventricule devient difficile, puis est bloquée ; le ventricule bat alors moins vite que les oreillettes. On constate parfois un seul battement ventriculaire pour deux pulsations auriculaires. Pendant la phase prétoxique et la phase toxique, le seuil d'excitation du vague diminue, il semble donc bien que l'accroissement d'excitabilité du vague intervient dans le chronotropisme négatif sous l'influence de pantocardine comme d'autres cardiotoniques. Pendant la phase toxique, le tonus du coeur s'accroît de plus en plus jusqu'à l'arrêt du ventricule en systole. D'autre part, MAGNUS et FRANZ (110) pensent que l'augmentation de la fréquence du rythme cardiaque à la phase toxique (tachycardie ventriculaire et auriculaire) n'est pas la conséquence de la paralysie des vagues, qui à un moment donné agit encore sur les oreillettes et nullement sur les ventricules.

Du point de vue électrocardiographique, les modifications sont assez marquées ; en effet, dans toutes les expériences, le ralentissement cardiaque est assez élevé et la conductibilité auriculo-ventriculaire est remarquablement diminuée, tandis que le rythme du coeur

devient tachycardique à la phase toxique. En ce qui concerne les modifications de l'enregistrement électrocardiographique, le segment S-T est sur la ligne électrique aux doses élevées et le segment Q-T est très raccourci. L'onde T s'est aplatie d'une manière très nette dès le commencement de la phase utile et au cours de laquelle le raccourcissement de Q-T était certainement le signe le plus caractéristique de cette phase. Lors de la phase toxique, le segment S-T et l'onde T sont modifiés mais nous n'avons observé aucune inversion de cette dernière ; le complexe QRS diminue et il apparaît des extrasystoles qui sont tantôt d'origine auriculaire tantôt d'origine ventriculaire, liées en partie à l'autonomie accrue du myocarde, mais aussi en partie à l'exagération des battements cardiaques.

Les doses toxique et thérapeutique de l'extrait total de digitale ont été étudiées par de nombreux expérimentateurs sur divers sujets. BLISS (7) a effectué des expériences afin d'évaluer la dose toxique de cette substance chez le Mouton et chez le Chat en ayant recours à la technique de l'injection à vitesse rapide par voie intraveineuse. La dose létale (DL_{50}) de l'extrait total de digitale est de 0,43 U.I./kg pour le Mouton et 0,77 U.I./kg pour le Chat mais chez ce dernier, la DL_{50} paraît plus élevée pour MARSH et QUITTHIN (112) pour lesquels, en injection lente intraveineuse, la dose (DL_{50}) serait de 1,16 U.I./kg. Sur la détermination de DL_{50} nous connaissons encore les travaux de BURN (13) chez le Cobaye et d'après cet auteur la DL_{50} chez un animal, est de 1,9 U.I./kg (i.v.). OSTLING (130) a récemment évalué la DL_{50} de cette substance chez le Cobaye en utilisant une perfusion continue lente et trouvé 2 U.I./kg comme DL_{50} .

Sur le plan thérapeutique, DETWEILER (34) a guéri un mouton atteint d'insuffisance cardiaque en utilisant de 0,20 à 0,33 U.I./kg d'un extrait total de digitale

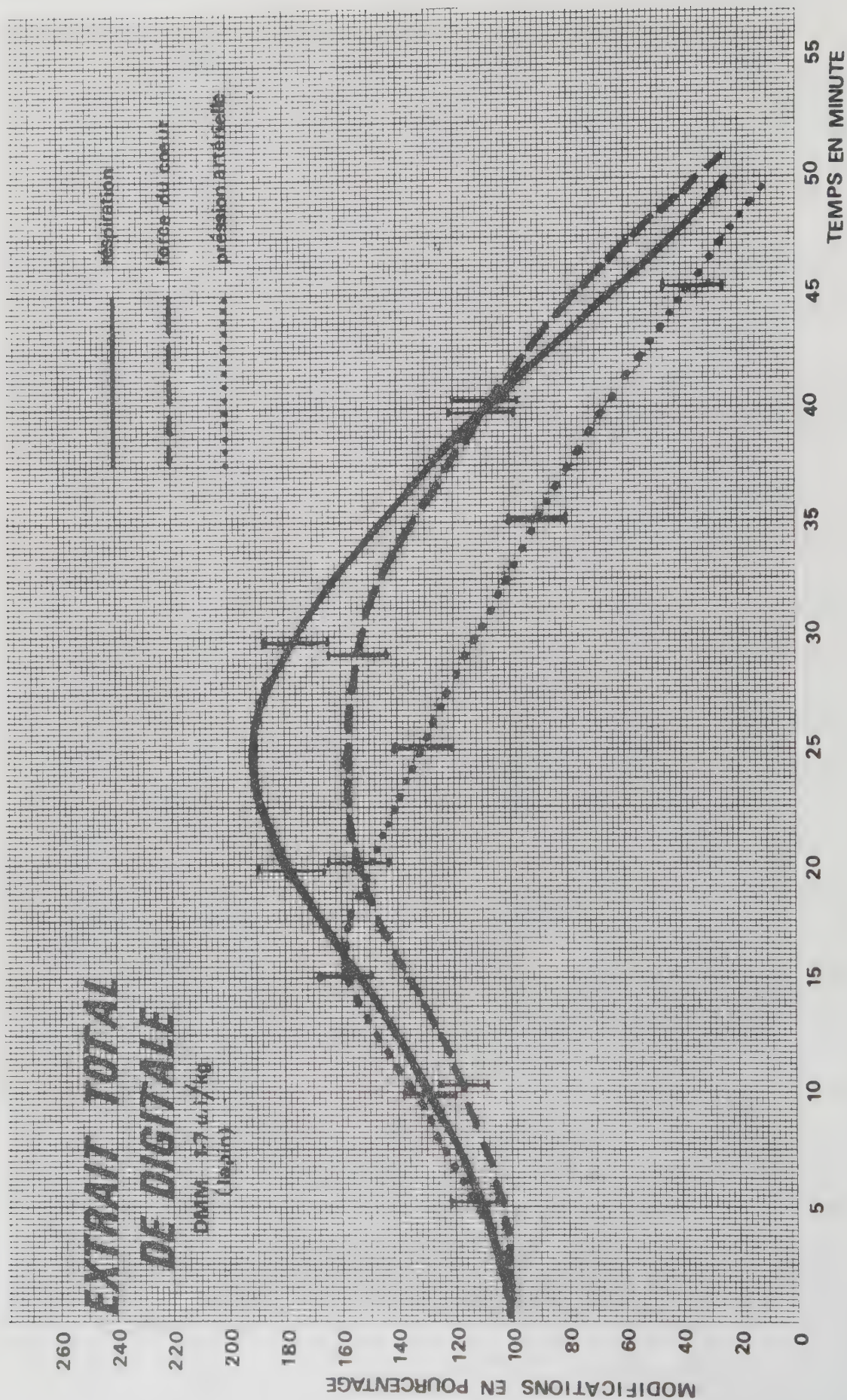


Fig. 14 : Courbes d'action de l'extrait total de digitale sur les différents paramètres au cours de l'injection continue (1ml/min. ; 1ml = 0,03) chez le Lapin

par voie sous-cutanée et le même auteur préconise chez le Chat, 0,30 U.I./kg comme dose thérapeutique par voie intraveineuse. WESTERMARCK (165) a déterminé le C/T en ayant recours à des modifications électrocardiographiques du coeur de Mouton ; d'après cet auteur la dose de 0,10 à 0,16 U.I./kg est responsable des modifications idéales de l'ECG et la dose toxique est en moyenne de 0,60 U.I./kg, alors le coefficient C/T varie entre 1/6 et 1/4 (i.v.).

GOLD et ses collaborateurs (56) proposent chez l'homme 0,33 U.I./kg comme dose utile. Ils ont utilisé comme extrait total de digitale de l'USP XI (référence digitalis par voie buccale).

Les résultats obtenus par les auteurs précédents sont assez différents, car l'activité des feuilles de digitales mélangées varie selon le pays d'origine. Nous avons utilisé de l'extrait total de digitale sous le nom de pantocardine. Les doses que nous avons obtenues par la technique décrite chez le Lapin sont très constantes au point de vue statistique, puisque les différentes doses obtenues, soit la dose utile, soit la dose toxique pour chacune des expériences, n'étaient pas significatives. Comme on peut considérer au tableau 3 , la dose toxique de cette substance est en moyenne de 1,7 U.I./kg et la dose thérapeutique, selon les modifications de fonctions principales de l'organisme, de 0,40 U.I./kg chez le Lapin.

DIGITOXINE

L'étude du mécanisme d'action de la digitoxine sur le muscle cardiaque a fait l'objet d'études récentes de la part de KUSCHINSKY et les collaborateurs (86).

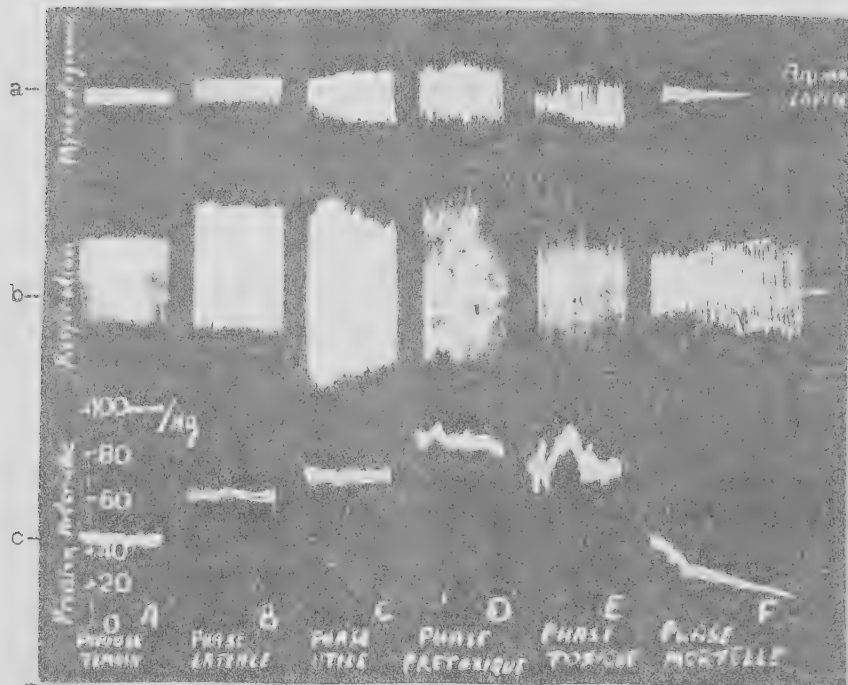


Fig. 15 : Modifications de l'amplitude de force contractile (en a), de respiration (en b) et de pression artérielle (en c) lors d'une perfusion continue de digitoxine chez le Lapin (1ml/min. ; 1 ml = 30 g)

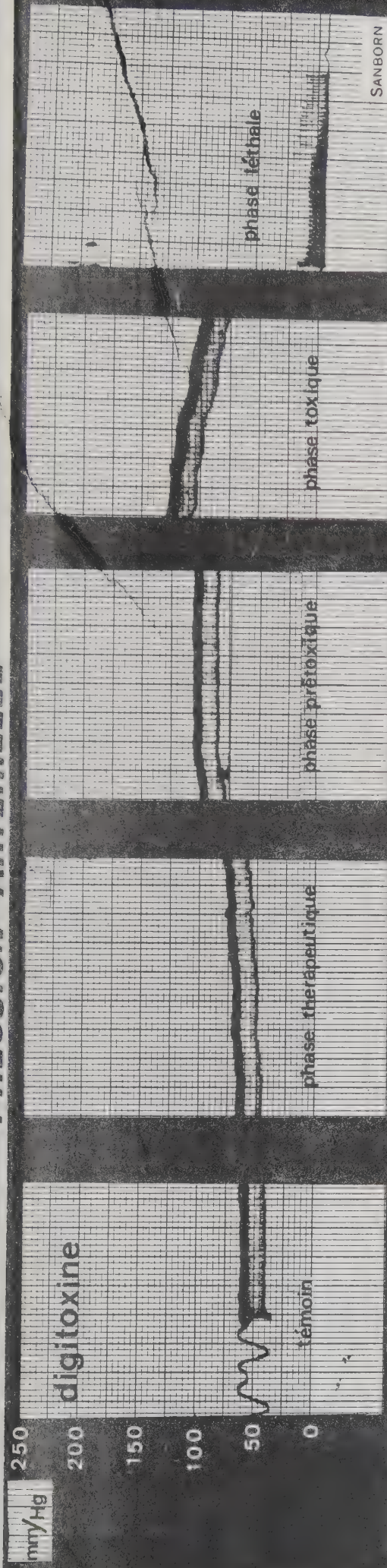


Fig. 16 : Modifications de la pression artérielle (en haut) et de l'ECG (en bas) au cours d'une perfusion continue de digitoxine (1ml/min. ; 1ml = 30 g) chez le Lapin

ECG

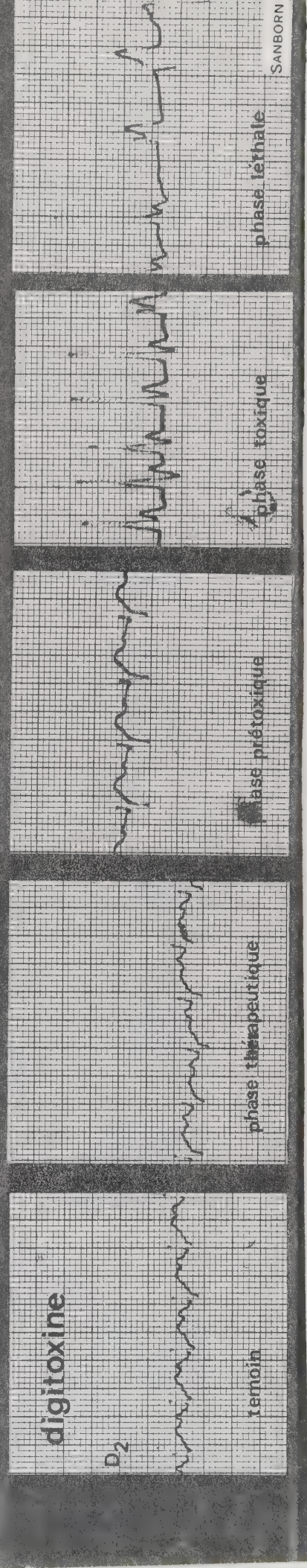


TABLEAU RECAPITULATIF n° 3

(Extrait total de digitale : Pantocardine)

PHASES	DOSES EN U.I./kg	PRESS. ART. EN % MOD.	INOTROPE % MOD.	CHRONOT. % MOD.	RESPIR. % MOD.
Phase de lat- ence	0,1	+ 3,3	+ 3	- 1,5	+ 2,5
	0,2				
Phase Utile	0,3	+ 27,5	+ 23,5	- 7,5	+ 22,6
	0,4	+ 43,2	+ 40,6	- 11	+ 41,5
Phase Sévère (pré- toxique)	0,6	+ 52,5	+ 51,3	- 14	+ 55,6
	0,8	+ 60	+ 55,2	+ 5	+ 63,5
Phase Toxique	1,0	+ 25,7	+ 29,5	- 16,5	+ 34,4
	1,7	0	0	0	0

Elles ont été entreprises pour élucider deux points particuliers : 1°) la fixation de digitoxine et la prédominance apparente des effets de ces substances sur le myocarde. 2°) l'accumulation sur le muscle cardiaque. Les auteurs considèrent que les autres digitaliques sont plus rapidement résorbés que la digitoxine et que le tissu myocardique parvient à en accumuler finalement des quantités beaucoup plus grandes.

Selon nos expériences réalisées avec la digitoxine, la durée de perfusion jusqu'à la dose mortelle fut approximativement deux fois plus longue que pour les autres cardiotoniques utilisés. En outre, l'activité de la digitoxine sur le système cardio-vasculaire et respiratoire apparaissait après une durée de latence de deux ou trois minutes environ, malgré la perfusion par voie veineuse. Cette durée de latence n'est pas aussi nette qu'au cours de la perfusion des autres cardiotoniques utilisés.

SIMONART (142) explique de son côté l'action différente de la digitoxine par rapport à celle d'autres cardiotoniques. La gitaloxine est le principe actif de la digitoxine utilisé depuis longtemps. Cette action différente de la digitoxine dépend de la gitaloxine qui existe dans le principe actif tandis que d'autres digitaliques en sont dépourvus. D'ailleurs, lors de nos expériences, nous avons constaté que la valeur cardiotonique de cette substance par rapport à celle d'autres digitaliques est supérieure.

D'après nos résultats, la durée de la phase utile de digitoxine est plus prolongée du point de vue efficacité sur les systèmes respiratoire et cardio-vasculaire, mais moins intense que celle du lanatoside-C, de l'extrait total de digitale et du K-strophantoside. De telles propriétés de digitoxine peuvent être attribuées à une combinaison de sérum albumine du sang et de digitoxine, comme le fait a été montré par FARAH (40) et GENGOUX (49) chez l'homme.

DIGITOXINE

DAM 2750 mg/g/kg

(lapin)

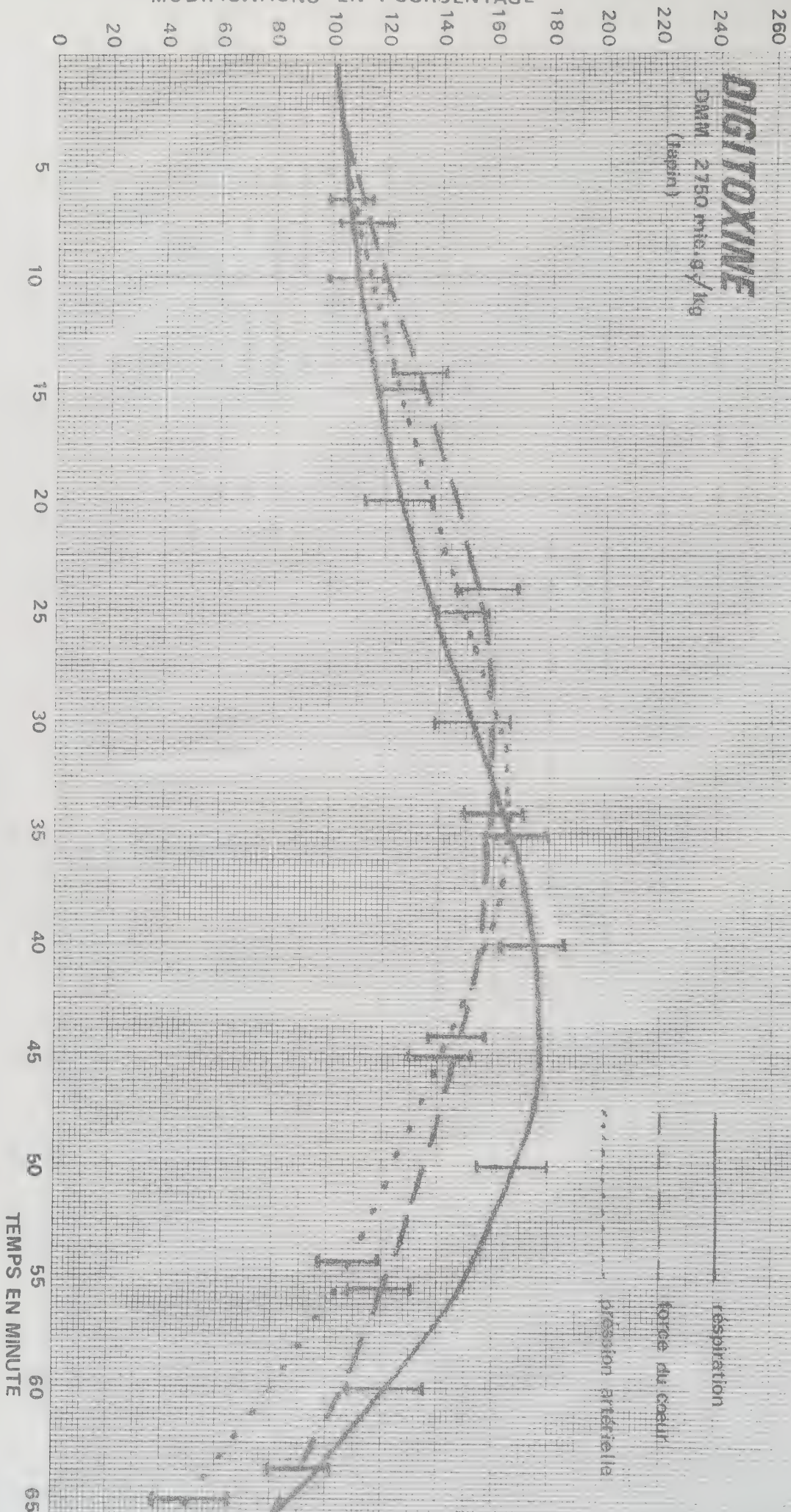


Fig. 17 : Courbes d'action de la digitoxine sur les différents paramètres au cours de l'injection continue (1 ml/min. ; 1 ml = 30 g) chez le lapin

Une des manifestations essentielles du point de vue thérapeutique de l'activité de la digitoxine au cours de perfusion continue par voie intraveineuse est certainement l'exagération du ralentissement cardiaque.

GOLD (54) a étudié la posologie de la digitoxine et il conclut que 1,2 mg par voie buccale produit une amélioration chez l'homme atteint d'insuffisance cardiaque. DIEFENBACH et MENEELY (35) préfèrent augmenter cette posologie initiale pour obtenir une digitalisation efficace. D'autre part les auteurs précédents conseillent la méthode de digitalisation par doses multiples. ETTINGER (38) affirme que le traitement d'une insuffisance cardiaque chez le Chien par la digitoxine produit un ralentissement cardiaque d'une façon très irrégulière et que cette substance produit une amélioration plus active chez l'espèce canine à doses élevées, que chez d'autres espèces. L'auteur préconise 90 ug/kg par voie veineuse comme dose thérapeutique. HAMLIN et SMITH (62) ont examiné et traité une chienne bouledogue d'un an, ascitique et dyspnéique, par 0,8 mg de digitoxine par voie per os par jour. A la clinique d'ALDINGER (2) des chiens âgés ont été préventivement traités par 80 ug/kg de digitoxine par voie intraveineuse.

DE GRAFF (32) dans sa publication, préconise la dose de 0,05 unité-chat/kg en clinique chez l'homme. LYON et DE GRAFF (108) pour une digitalisation par la digitoxine préfèrent une dose de 3 mg et l'administration de 1,5 à 2 mg par jour en utilisant la voie buccale. Les auteurs précédents ont diminué la dose thérapeutique chez le sujet nouveau-né (35 μ g/kg).

La dose toxique de digitoxine a été évaluée chez certains animaux d'expérience par plusieurs expérimentateurs. LENDLE et PUSCH (100), WALKER (156), FIESER (42) effectuent leurs études de toxicité de la digitoxine chez

le Chat par enregistrement de la pression artérielle, de la respiration et par l'auscultation. Ils injectent par voie veineuse la digitoxine 1,2 à 1,7 ml/minute et ont obtenu comme dose toxique de 350 $\mu\text{g/kg}$ à 424 $\mu\text{g/kg}$ chez le Chat. La dose toxique de digitoxine chez le Rat est assez élevée ; HEUBNER et STUHLMAN (67) ont trouvé par une perfusion la dose de 12,2 mg/kg. Chez le Lapin la dose toxique de digitoxine est plus basse que chez le Rat, mais plus élevée que chez le Chat, le Chien et le Cobaye. Chez ce dernier, d'après l'étude de HANS (63) la dose toxique est de 1,02 mg/kg, l'auteur utilisant la technique de KNAFF-LENZ pour perfuser l'animal par voie jugulaire. Chez le Lapin, WALKER (156) au cours d'une perfusion de 1 ml/minute, a trouvé 3,5 mg/kg en appréciant les modifications de pression artérielle, de la respiration et d'auscultation. D'après LENDLE et PUSCH (100) la dose toxique est un peu plus basse chez le Lapin (3 mg/kg).

Nous avons trouvé en moyenne 2763 $\mu\text{g/kg}$ comme dose toxique de digitoxine chez le Lapin. Il est à noter en effet que la variation entre la dose toxique évaluée par différents expérimentateurs sur le même sujet est assez variée en raison des diverses conditions expérimentales. La vitesse d'injection joue une grande importance par voie intraveineuse pour les digitaliques comme pour d'autres, plusieurs substances. Si on fait un coefficient de C/T entre la dose thérapeutique et la dose toxique ($C/T = 1,6$), ce coefficient est assez proche de celui d'autres digitaliques. La dose thérapeutique de digitoxine chez le Lapin fut appréciée au cours de notre travail par des modifications de la fréquence, de la force contractile du myocarde, de la pression artérielle et de la respiration. Nous avons trouvé des modifications de ces principaux paramètres en moyenne à la 20ème minute de perfusion et correspondant à 450 $\mu\text{g/kg}$ (dose thérapeutique). Donc, le coefficient de C/T ($C/T = 450/2763 \approx 1/6$)

a aussi la même valeur que celle trouvée pour d'autres digitaliques (voir tableau 4).

Cependant, la dose thérapeutique que les auteurs emploient chez le Chien est plus basse que chez le Lapin (80 à 90 $\mu\text{g/kg}$) mais il est à retenir que la dose toxique de digitoxine est très élevée chez le Lapin par rapport à celle du Chien. On peut dire que le Lapin est plus résistant que le Chien à l'injection de digitoxine.

TABLEAU RECAPITULATIF n° 4

Digitoxine

PHASES	DOSES EN $\mu\text{g/kg}$	PRESS. ART. EN % MOD.	INOTROPE % MOD.	CHRONOT. % MOD.	RESPIR. % MOD.
Phase de la- tence	100	+ 1,8	+ 3,2	- 0,5	+ 3,4
	200	+ 5,3	+ 5,8	- 2,5	+ 7,5
Phase Utile	300	+ 24,7	+ 20	- 5	+ 29,2
	450	+ 38,6	+ 44,8	- 12	+ 45,5
Phase sévère (pré- toxique)	600	+ 51,5	+ 58,5	- 17	+ 77
	900	+ 66,8	+ 60,5	+ 10	+ 77,4
Phase Toxique	1200	+ 33,5	+ 40,5	- 20	+ 117
	2763	-	-	-	-

En conclusion, si on compare rapidement les principales actions cardiaques de la digitoxine et d'autres digitaliques utilisés, on peut dire que : 1°) La digitoxine se fixe sur le myocarde, s'accumule dans le tissu musculaire du coeur, développe lentement une action durable sans doute en raison de la liaison avec le serum albumine du sang. 2°) D'autres cardiotoniques utilisés ne se fixent guère et ne s'accumulent pas, développent rapidement une action très forte mais peu durable qui se traduit essentiellement par une augmentation considérable de la contractilité myocardique.

Dans nos expériences, la digitoxine élève la pression artérielle plus faiblement que ne le font les autres digitaliques utilisés mais elle agit intensément sur le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques ; cependant, l'augmentation de l'amplitude de la respiration est moins forte. D'autre part dans la phase utile, la digitoxine exerce une action chronotrope négative beaucoup plus tardive que celle des autres cardiotoniques utilisés, ce ralentissement n'étant d'ailleurs pas sensible aux doses faibles.

K - STROPHANTOSIDE

En 1885, FRASER (44) fut le premier à étudier l'action du K-strophantoside en clinique ; il conclut de son étude que le K-strophantoside est un poison du coeur qui, introduit dans l'organisme, exagère la contractilité de tous les muscles striés et rend leur contraction plus complète et plus prolongée. Mais à dose toxique, il empêche le muscle de revenir à son état normal et la contraction permanente est bientôt suivie de la rigidité cadavérique. A cette époque les principales actions de cette substance étaient déjà connues, mais les travaux ultérieurs

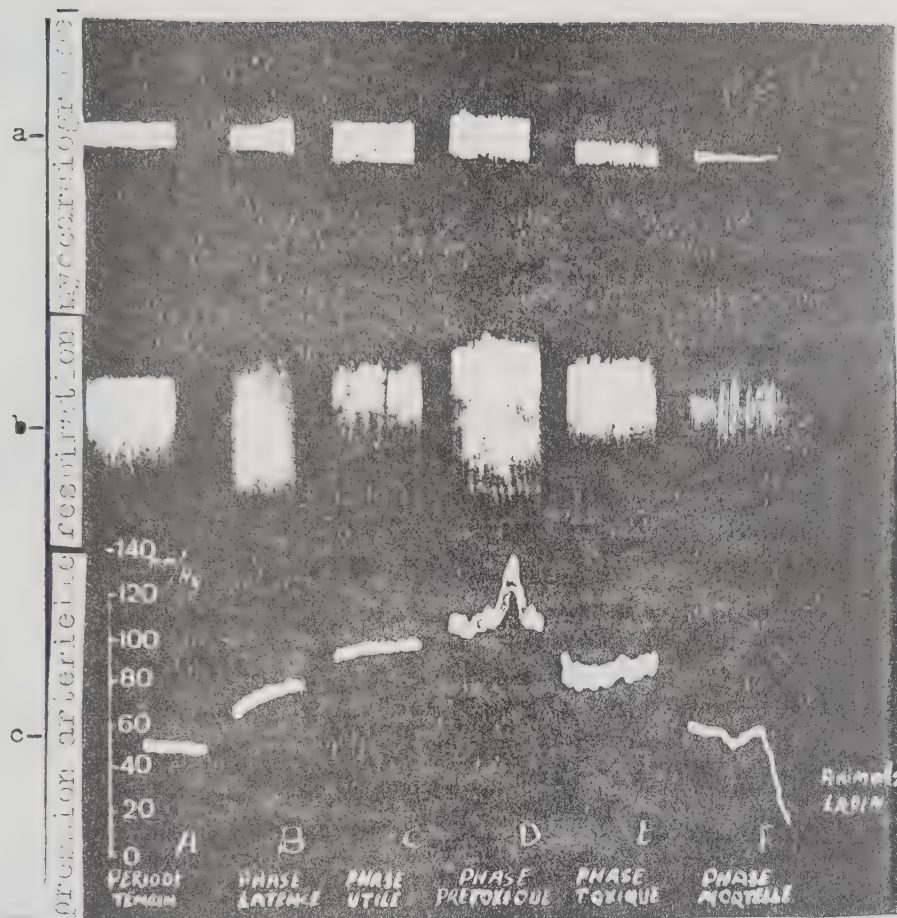


Fig. 18 : Modification de l'amplitude de force contractile (en a), de respiration (en b) et de pression artérielle (en c) lors d'une perfusion continue de K-strophantoside (1 ml/min. ; 1 ml = 6 g) chez le Lapin

PRESSION ARTERIELLE

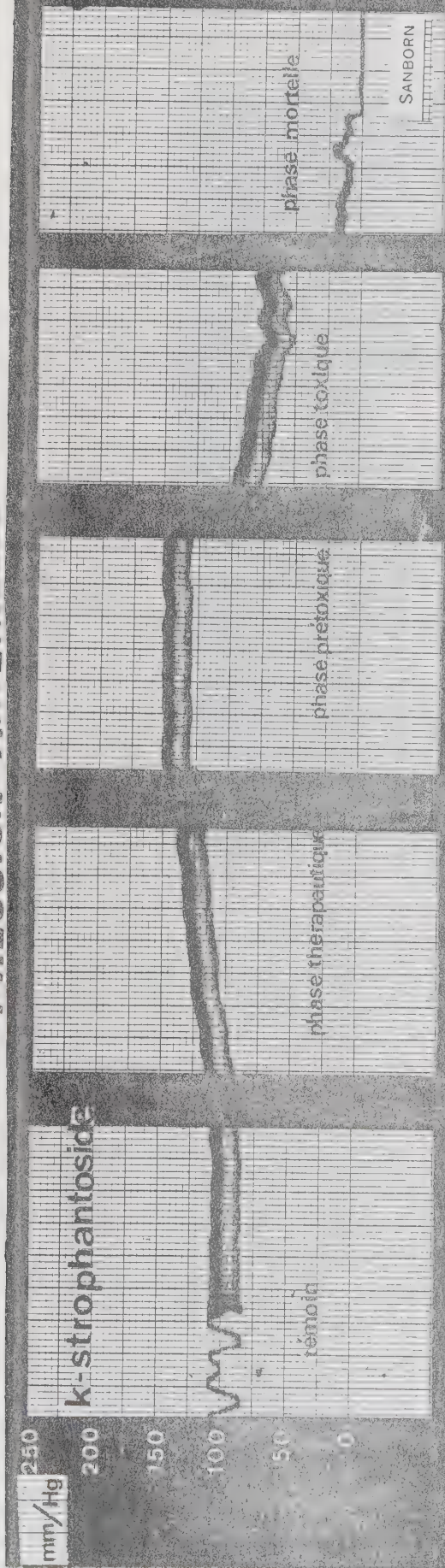
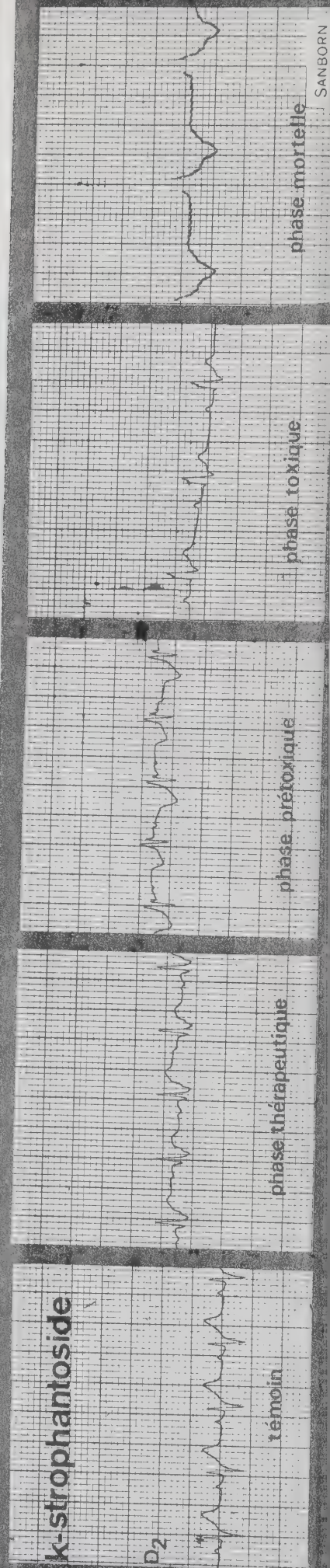


Fig. 19 : Modifications de la pression artérielle (en haut) et de l'ECG (en bas) au cours d'une perfusion continue de K-strophantoside (1 ml/min. ; 1 ml = 6 μ g) chez le Lapin

ECG



sur ce cardiotonique ont permis une meilleure connaissance du point de vue pharmacologique et thérapeutique. GLEY et LAPIQUE (53) ont déjà confirmé le fait que la section des vagues et du bulbe ne modifie pas les phénomènes cardiaques produits par le K-strophantoside, mais ces auteurs admettent qu'indépendamment de son action musculaire, il agit sur la moelle pour en diminuer le pouvoir excito-moteur. Ils pensent d'ailleurs que les vaisseaux jouent un rôle important dans l'augmentation de la pression sanguine. PINSCHMIDT (133) admet au contraire, que cette substance augmente la pression artérielle sans agir sur les vaisseaux. Les études de CUSCHNY (28) , qui avaient montré que la section du vague fait cesser le ralentissement du pouls produit par le K-strophantoside, ont également prouvé que la systole était plus forte et la diastole plus considérable sous l'action de cette substance, de sorte que le coeur se vide et se remplit mieux sous son influence. A cette époque on disait aussi que le K-strophantoside possède une action cumulative et pourtant DANILOPOLU (30) plus récemment a également insisté sur l'accumulation de cette substance. Néanmoins selon nos études in vitro sur les oreillettes isolées, nous n'avons pas observé aux doses physiologiques, cet effet. LA BARRE et GENGOUX (87) ne l'avaient pas observé non plus sur la préparation de l'oreillette isolée du Lapin. Cependant, les fortes doses de ce cardiotonique peuvent s'accumuler dans le myocarde. Nous avons considéré cette substance lors de nos travaux, comme la plus fugace du point de vue de son activité myocardique. Pour cette raison, le K-strophantoside peut être prescrit chez les sujets atteints d'une décompensation cardiaque comme cardiotonique d'urgence. Actuellement, c'est l'oubaine (Strophantine G) qui est utilisée en médecine humaine. Il résulte de toutes les expériences qui ont été faites ces dernières années, que le K-strophantoside agit en somme de la même manière que l'oubaine mais qu'il est plus toxique sur le myocarde. D'ailleurs, LAPIQUE (95) avait montré que le K-strophantoside est très toxique sur

le gastrocnémien de Grenouille, une curarisation typique se produisant avec augmentation de la chronaxie et de la rhéobase et pouvant atteindre l'inexcitabilité.

D'après les études comparatives de HEIL (66) le K-strophantoside agit moins bien que l'extrait total de digitale sur le système cardio-vasculaire et le système respiratoire. A ce propos, nous avons observé au cours de nos expériences in vivo, que le K-strophantoside ne détermine pas une hypertension aussi élevée que l'extrait total de digitale. On peut dire de celui observé que l'action vasoconstrictrice de l'extrait total de digitale est plus fort que celle du K-strophantoside. Cette vasoconstriction d'après ZUNZ (173) est surtout d'origine périphérique. En effet, si on détruit le système nerveux central, le K-strophantoside comme d'autres digitaliques, contracte encore les vaisseaux splanchniques intestinaux et rénaux ; d'ailleurs, les corps du groupe de la digitale agissent directement sur les muscles des artérioles. Néanmoins, la section des nerfs splanchniques diminue l'intensité de la vasoconstriction dans les organes, ce qui prouve qu'elle reconnaît en partie une origine centrale. Aux fortes doses, la vasoconstriction devient générale. C'est ce qui ressort des expériences de FAHRENKAMP (39) avec le K-strophantoside chez le Chat, le Chien et le Lapin. En outre, l'utilisation de K-strophantoside comme d'autres digitaliques, s'accompagne d'activité du centre vasomoteur et l'apport d'une quantité suffisante de sang au cerveau ne se maintient que par la vasoconstriction périphérique.

D'autre part, il est à noter que l'effet secondaire de cette substance cardiotonique sur la diurèse est assez important ; GREMELS (58) affirme que le K-strophantoside augmente d'une façon très remarquable, l'élimination d'eau et de chlorure par le rein isolé, irrigué au moyen du système coeur-poumons de STARLING. D'ailleurs, il est à remarquer qu'au cours de la perfusion de

K-strophantoside, nous avons toujours observé une augmentation de la diurèse au début de la phase toxique, ce phénomène n'était pas ou peu observé lors de la perfusion d'autres digitaliques utilisés.

Les doses thérapeutique et toxique de K-strophantoside ont été étudiées par plusieurs expérimentateurs ; cependant, en médecine vétérinaire, nous n'avons guère rencontré d'emploi de ce digitalique.

LENDLE et WIENKE (101) utilisant la perfusion intraveineuse lente chez le Chien, affirment que la DL_{50} est 150 mg/kg ; les auteurs effectuent ensuite des expériences dans l'intention de déterminer la DL_{50} chez divers animaux d'expérience. Chez le Lapin, la DL_{50} est 0,23 mg/kg, chez la Souris, de 25 mg/kg ; pour la Grenouille, le Pigeon et le Rat elle est respectivement de 3 mg/kg, 1 mg/kg et 80 mg/kg. KABAT et VISSCHER (72) ont étudié l'influence du K-strophantoside par la méthode in vitro sur le coeur de Tortue et ont eu recours à 360 μ g de cette substance dans 180 ml de liquide de perfusion. Les auteurs démontrent que le K-strophantoside ne possède pas d'effet sur l'élasticité diastolique du coeur de Tortue. Les fortes doses de ce cardiotonique produisent une augmentation de l'élasticité diastolique et augmentent la capacité de travail du coeur. NEUMAN (128), effectuant les essais avec le K-strophantoside sur la dose minima mortelle chez le Lapin et chez le Chat, par une perfusion veineuse, précise la dose de 0,20 mg/kg pour le Lapin et 0,16 mg/kg pour le Chat.

MEHNER (119) réduit la dose toxique de K-strophantoside par injection à vitesse très rapide (i.v.) chez le Rat et trouve 15 mg/kg, c'est à dire 3 fois moins que LENDLE. Cela prouve très clairement que la rapidité de l'injection intraveineuse des glucosides cardiotoniques diminue la quantité de la dose toxique

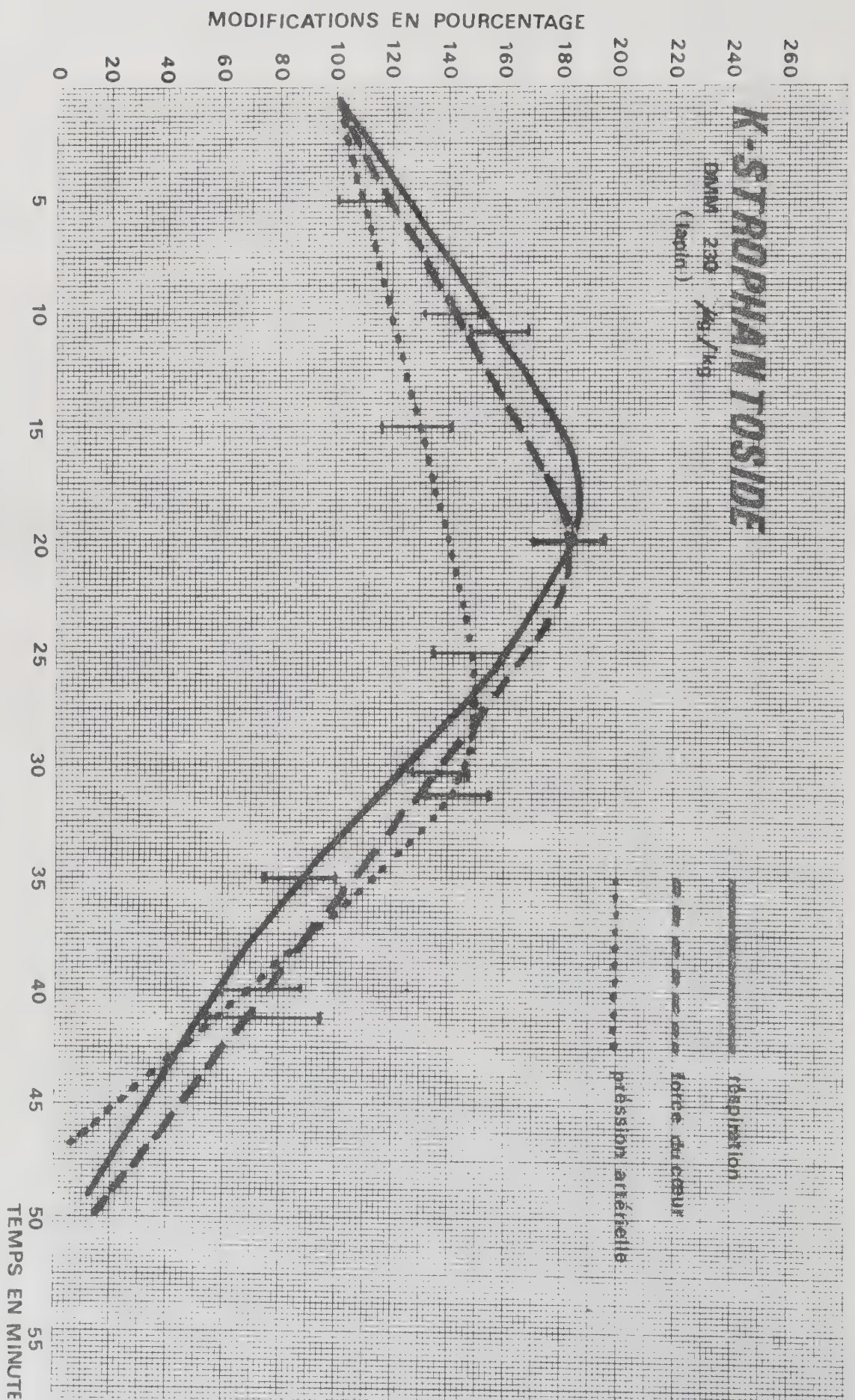


Fig. 20 : Courbes d'action du K-strophantaside sur les diff  rents param  tres au cours de l'injection continue (1 ml/min. ; 1 ml = 6 μg) chez le lapin

et on peut même ajouter que ce mode d'injection entraîne des troubles cardio-vasculaires et respiratoires. D'ailleurs WALKER (156) renforce notre opinion à ce propos ; injectant le K-strophantoside d'une manière très lente par voie fémorale chez le Lapin, la dose toxique est augmentée jusqu'à 0,555 mg/kg, soit approximativement deux fois plus que celle de LENDLE.

ZAKUSOV (172) utilise le K-strophantoside pour examiner l'influence de ce digitalique sur la transmission de l'influx vagal au niveau du coeur ; l'auteur utilise une dose thérapeutique de 25 μ g/kg chez le Chat et observe une exagération de la pression artérielle et une augmentation de sensibilité des influx afférents du coeur.

DEL POSO et ses collaborateurs (33) ont montré que la dose létale de K-strophantoside administrée chez le Chat par voie intra-artérielle est beaucoup plus élevée que celle administrée par voie intraveineuse en raison de la fixation du digitalique sur le muscle cardiaque. D'autre part, les auteurs constatent que le travail musculaire provoqué chez le Chat anesthésié par excitation continue de deux nerfs sciatiques augmente encore la capacité de fixation des digitaliques sur le muscle cardiaque. Ces résultats permettent de suggérer que la fixation des digitaliques par le coeur peut être, au moins en partie, due à l'activité cardiaque. Mais l'action directe du digitalique sur le travail musculaire est loin d'être apparent [LOUBATIERES (103)] et il est nécessaire de déprimer le muscle strié par ischémie pour mettre en évidence un effet inotrope positif [DEL POSO et Coll.(33)].

FIESER L.F. et FIESER M. (42) et CHEN et HENDERSON (17-18) étudient la dose mortelle en injectant du K-strophantoside par injection intraveineuse, mais les auteurs n'indiquent pas la vitesse d'injection et par conséquent leurs résultats obtenus sont différents ;

D'après FRASER, elle est de 180 $\mu\text{g/kg}$ et d'après CHEN elle est de $306 \pm 200 \mu\text{g/kg}$.

En s'appuyant sur les considérations qui précisent l'action thérapeutique du K-strophantoside, nous évaluerons nos résultats obtenus dans la phase utile. Avant d'interpréter nos résultats, nous citerons quelques considérations cliniques pour cette substance. SOLLMANN (144) indique dans son ouvrage 0,5 mg chez l'homme comme dose thérapeutique pour une injection en une fois (i.v.). ZUNZ (173) indique 50 $\mu\text{g/kg}$ chez le Chien par voie intraveineuse.

Ainsi nous arrivons après ces expériences, à établir la dose minima mortelle de ces cardiotoniques à $230 \mu\text{g/kg} \pm 30$. Cette dose étant susceptible de varier avec l'espèce Lapin.

L'effet du K-strophantoside apparaissait dès la mise en route de la perfusion. Ceci nous montre donc sa très grande efficacité et explique l'extrême toxicité cardiaque de cette substance. La phase de latence est remarquablement plus courte que celle des autres cardiotoniques et il est à noter que la durée du passage de la phase prétoxique à la phase toxique est aussi très courte. Cependant le K-strophantoside n'influe guère les battements cardiaques aux doses thérapeutiques.

Selon nos évaluations de l'ECG et des autres paramètres cardio-respiratoires, nous prescrirons $50 \pm 10 \mu\text{g/kg}$ comme dose thérapeutique chez le Lapin. Le coefficient de C/T est alors de 1/5, qui est presque identique à celui des autres cardiotoniques utilisés ; ce critère montre le danger et la toxicité myocardique du K-strophantoside.

TABLEAU RECAPITULATIF n° 5

K-Strophantoside

PHASES	DOSES EN μ g/kg	PRESS. ART. EN % MOD.	INOTROPE % MOD.	CHRONOT. % MOD.	RESPIR. % MOD.
Phase de la- tence	10	+ 10,7	+ 7,5	- 3	+ 3,1
	20	+ 19,5	+12,5	- 6	+ 6,5
Phase Utile	40	+ 26,4	+27,3	- 8	+ 18,6
	60	+ 44,8	+40,6	- 9,5	+ 37,4
Phase Sévère (pré- toxique)	80	+ 50,2	+49,5	-13	+ 54,7
	95	+ 57,5	+84,4	+ 6	+ 66,5
Phase Toxique	100	+ 21,4	+24,7	-34	+ 31,5
	230	-	-	-	-

LANATOSIDE-C

Depuis l'isolement du lanatoside-C par STOLL et KREIS (195), l'utilisation de ce cardiotonique a été étendue en thérapeutique en raison de son importante activité cardio-respiratoire. Cependant, GOLD (54-56) a montré que l'oubaine est plus efficace et fugace que le lanatoside-C, mais AUBERTIN et SAPPEY (3) insistent sur l'efficacité de

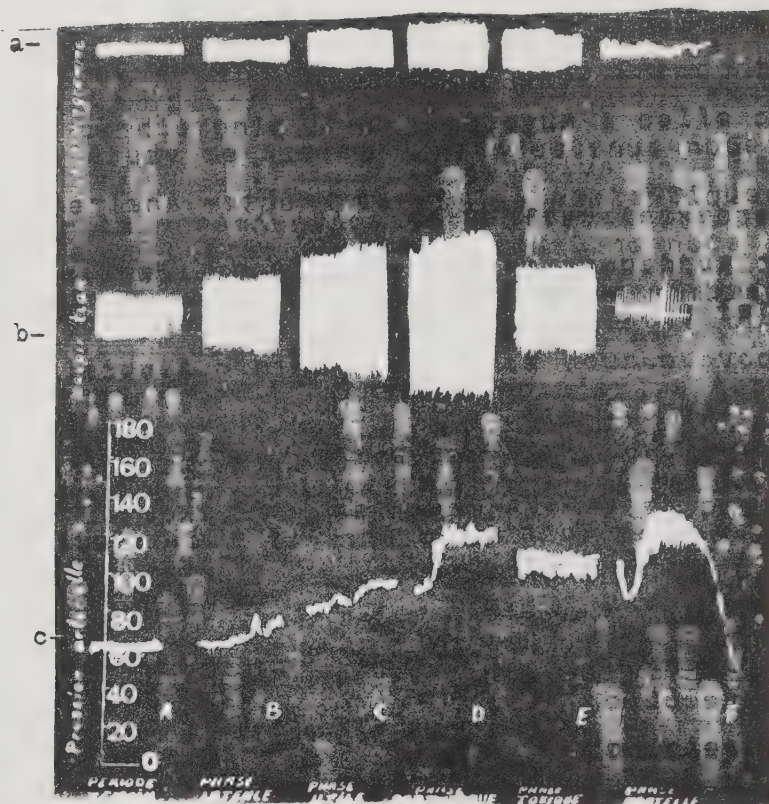


Fig. 21 : Modifications de l'amplitude de force contractile (en a), de respiration (en b) et de pression artérielle (en c) lors d'une perfusion continue de lanatoside-C (1ml/min. ; 1ml=40 ^{kg})

PRESSION ARTERIELLE

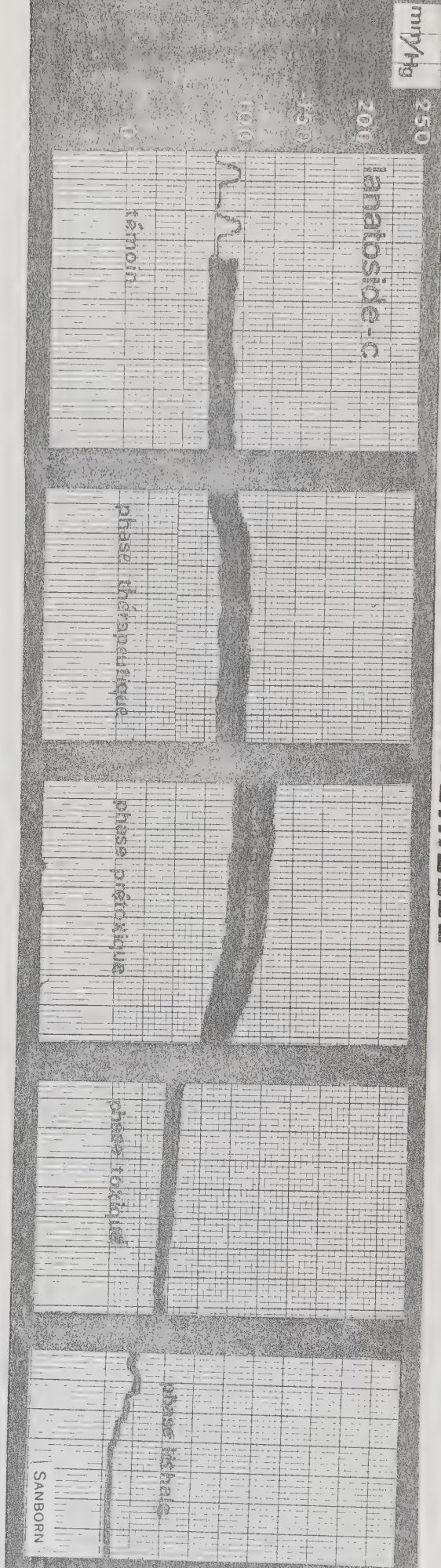
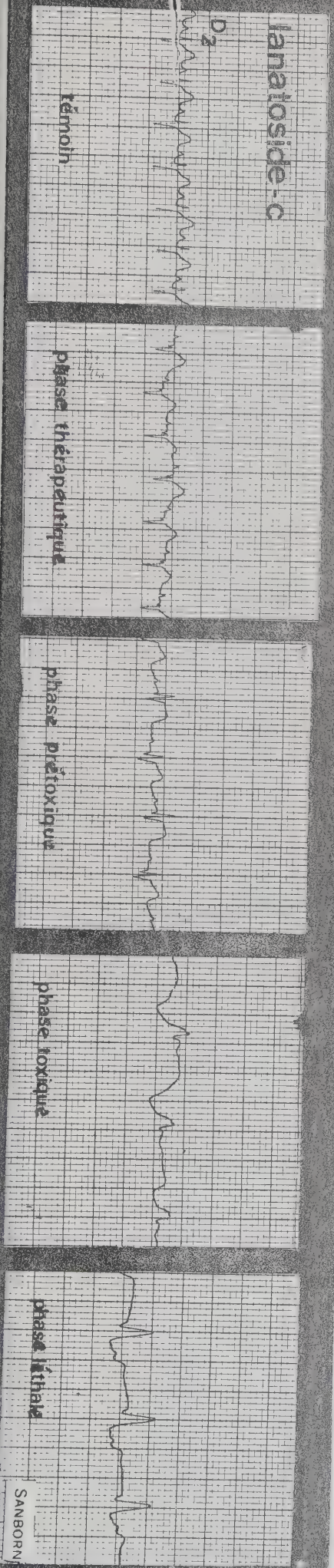


Fig. 22 : Modifications de la pression artérielle (en haut) et de l'ECG (en bas) au cours d'une perfusion continue de lanatoside-C (1ml/min. ; 1ml = 40 μ g) chez le Lapin

ECG



cette substance en cas d'arythmie complète et MAZOYER (115) propose une association oubaine-lanatoside-C par laquelle on obtient une meilleure activité sur le système cardio-respiratoire.

L'étude de nos observations in vivo et in vitro nous permet de classer le lanatoside-C parmi les cardiotoniques de premier ordre. Il emprunte à l'un et à l'autre certaines de leurs propriétés et, par conséquent, il ne leur est pas entièrement superposable mais constitue un complexe bien souvent supérieur à chacun d'eux. Ce fait nous montre alors que le lanatoside-C n'est pas tellement un cardiotonique d'urgence comme l'oubaine et le K-strophantoside, mais nous retiendrons sa longue durée d'action aux doses journalières.

En ce qui concerne l'activité sur le myocarde, du lanatoside-C, LA BARRE et GENGOUX (87) ont montré que cette substance se défixe rapidement du myocarde ainsi que nous l'avons observé au cours de nos expériences sur l'oreillette isolée (voir tableaux 1 et 2), MOE (121) a constaté chez le Chien et le Chat que le lanatoside-C possède une action nerveuse moins marquée, ce qui explique que le ralentissement du coeur est aussi intense pour ce produit que pour la digitale purpurea. Lors de nos expériences, en aucun cas nous n'avons vu une hypertension s'exagérer et nous en déduisons que l'hypertension artérielle est loin de constituer une contre indication à la thérapeutique tonicardiaque par le lanatoside-C (voir fig. 16-17-18). Quant au rythme du coeur en général, nous assistons à une chute très nette de la fréquence cardiaque et nous donnons à titre d'indication, un tableau récapitulatif qui nous met en accord avec les constatations de MAZOYER (115). Nous avons observé dans chaque expérience un ralentissement immédiat survenant peu de temps après le commencement de l'injection (voir tableau 5). C'est à propos de cette

rapidité d'action que se pose le mécanisme même de cette action. S'agit-il d'un effet sur le nerf vague ou sur le myocarde.

Les expériences que nous avons réalisées avec le lanatoside-C nous ont permis de constater que cette substance possède une action analeptique respiratoire très remarquable ; lors de perfusions, l'augmentation de l'amplitude respiratoire a été très régulière et elle a atteint à la phase utile, 88,6 p. 100 et cela continuait sans diminution, en augmentant progressivement jusqu'à la fin de la phase toxique. Néanmoins, l'intensité de l'activité sur les fonctions cardio-vasculaires du lanatoside-C est moins marquée que celle de la digitoxine, mais est approximativement égale à celle de la pantocardine et du K-strophantoside, ce dernier étant cependant plus fugace. L'activité sur la respiration est donc plus intense que pour les autres digitaliques utilisés (voir tableau récapitulatif n° 6).

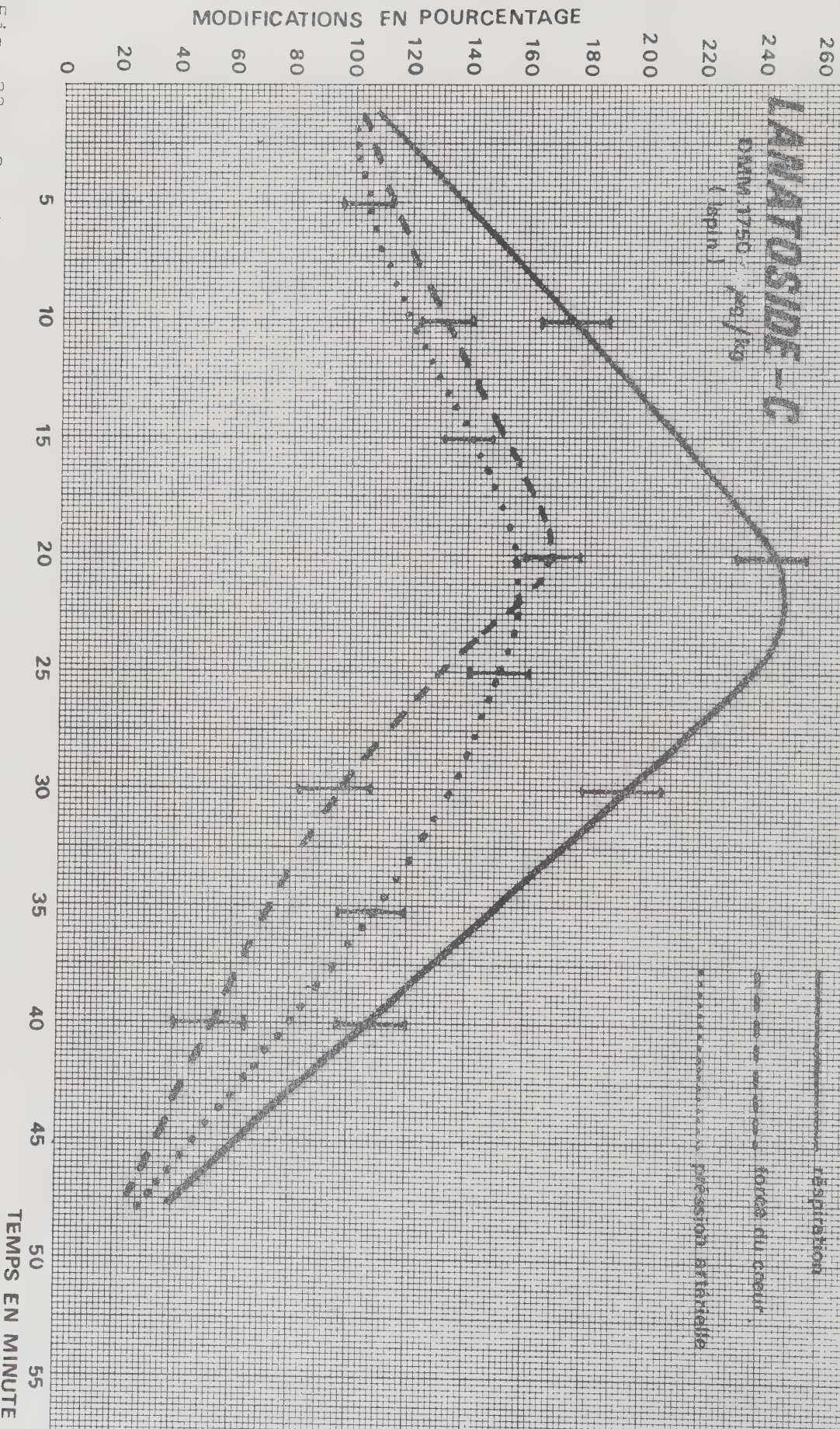


Fig. 23 : Courbes d'action du lanatoside-C sur les différents paramètres au cours d'une injection continue (1 ml/min. ; 1 ml = 40 µg) chez le lapin

TABLEAU RECAPITULATIF n° 6

Lanatoside-C

PHASES	DOSES EN μ g/kg	PRESS. ART. EN % MOD.	INOTROPE % MOD.	CHRONOT. % MOD.	RESPIR. % MOD.
Phase de la- tence	75	+ 3,2	+ 3,4	- 2	+ 5,5
	125	+ 12,5	+ 8,7	- 3	+ 17,4
Phase Utile	175	+ 24,5	+ 21,5	- 6	+ 42,8
	225	+ 41	+ 40,8	- 10	+ 88,6
Phase Sévère (pré- toxique)	375	+ 54	+ 47,5	- 13	+125
	550	+ 60,5	+ 54,5	+ 8,5	+150
Phase Toxique	750	+ 27,7	+ 35,5	- 17,7	+225
	1750	-	-	-	-

Le lanatoside-C produit une variation ECG du type de la digitale. Nous avons observé au cours de la phase utile le raccourcissement de S-T, l'affaiblissement de l'onde T et le complexe QRS était plus accusé qu'auparavant (voir fig. 22). Ce sont les seules modifications de l'ECG après l'administration du lanatoside-C. LAUER (96) retient comme signe caractéristique dans son ouvrage, l'affaiblissement de l'onde T et le raccourcissement de Q-T.

SCHELLONG et STETZER (139) de leur côté, n'auraient jamais observé d'inversion de l'onde T au cours d'une perfusion de lanatoside-C chez l'Homme, cependant que GOLD (54) et ses collaborateurs (56) utilisent des sujets atteints de cardiopathie et prenant comme critère l'applatissage et l'inversion de l'onde T, établissent même chez l'Homme, la notion très intéressante de dose moyenne, c'est à dire celle qui, administrée à des sujets atteints de fibrillation auriculaire, produit une modification de l'onde T chez 50 p. 100 des sujets.

Quant aux considérations pharmacologiques et cliniques, MAGNUS et FRANZ (110) trouvent chez l'Homme et chez le Rat une dose active de l'ordre de 1,5 mg et 0,375 mg/kg par voie intraveineuse. GENGOUX (48) considère la dose toxique de cette substance comme étant de 1,970 mg/kg en ayant recours à la perfusion continue de 20 minutes. BARNES et ELTHERINGTON (4) fixent la dose minima mortelle de lanatoside-C chez le Chien à 350 μ g/kg et chez le Chat à 300 μ g/kg par voie intraveineuse. La DL₅₀ a été étudiée chez le Chat par FIESER (42) et fut chiffré à 230 μ g/kg. KAPLAN et VISSCHER (76) ont apprécié la DL₅₀ sur le même animal à 220 μ g/kg. Ces auteurs injectent la substance par voie intraveineuse d'une manière lente. D'autre part, KAPLAN et VISSCHER démontrèrent lors de leurs expériences que l'anesthésie à l'éther et au pentobarbital augmente la dose toxique de lanatoside-C chez le Chien. Ils perfusent un Chien anesthésié avec ce cardiotonique et déterminent la DL₅₀ à 360 μ g/kg.

La Souris se montre très résistante à l'administration de lanatoside-C. C'est ainsi que BOURROUGHS et Coll. (9) ont trouvé 20 mg/kg comme dose minima mortelle chez cet animal d'expérience, par voie intraveineuse.

Selon nos expériences, nous avons trouvé sur 8 expériences, une dose minima mortelle de 1,750 mg/kg chez le Lapin (Tableau 6).

La dose thérapeutique de lanatoside-C varie selon l'espèce et le sujet. Les cardiologues Français, pour digitaliser au moyen du lanatoside-C, administrent 0,4 mg chez l'Homme (i.v.) le premier jour et 0,8 mg les quatre jours suivants, ce qui totalise 3,6 mg en cinq jours. Cette dose est deux fois supérieure à celle que les cardiologues Américains administrent en une fois. Quant à GOODMAN et GILMAN (57) pour arriver à des résultats, ils prescrivent 1600 μ g pour digitaliser l'Homme.

ETTINGER (38) a eu recours pour traiter les chiens atteints d'une insuffisance cardiaque, à des doses d'attaque de 225 μ g/kg en trois fois, puis à une dose journalière égale à 50 p. 100 de la dose précédente jusqu'à manifestation de symptômes d'intoxication. Pour le lanatoside-C, il n'est pas possible, à l'instar des autres digitaliques, de donner un schéma. Aussi, nous insistons sur le fait que le dosage doit être fixé en procédant par tâtonnement. Les observations statistiques permettent d'établir un dosage initial standard. Il existe une certaine corrélation grossière entre la dose nécessaire pour la digitalisation initiale et la dose nécessaire d'entretien. Il existe toujours un intervalle entre la dose thérapeutique et la dose toxique qui n'est pas très large.

Chez le Lapin, en nous basant sur les modifications de l'ECG, de la pression artérielle, de la respiration et de la force contractile du coeur, nous avons pu apprécier la dose thérapeutique en moyenne de 225 ± 25 μ g/kg qui produit les modifications idéales des paramètres précédents. Mais ce critère n'a pas une valeur absolue puisque comme nous l'avons dit ci-dessus, la dose thérapeutique varie chez chacun des sujets. Pour avoir une évaluation de ce dosage, nous faisons une moyenne statistique entre les doses individuelles nécessaires.

On peut diviser le stade thérapeutique de l'action

du lanatoside-C en deux phases : la première sans augmentation importante de la pression artérielle et de l'amplitude de respiration ; la deuxième avec une augmentation de ces principaux paramètres.

DISCUSSION

1 - ACTION INOTROPE POSITIVE : L'augmentation de la force contractile n'est pas immédiate, elle se manifeste après une phase de latence dont la durée dépend surtout du caractère des digitaliques. Ce temps de latence le plus long est obtenu avec la digitoxine.

Au début de l'expérience, une augmentation de l'amplitude du contact de 45 à 65 p. 100 nous paraît satisfaisante, aucun phénomène toxique ne s'étant manifesté et ce, quelques minutes après le début de la perfusion.

D'après MORAN (123) l'effet inotrope positif n'est pas en rapport avec le temps d'exposition de la drogue sur les récepteurs myocardiques mais agit par l'intermédiaire de la fréquence ; en ralentissant le rythme, elle permet un meilleur contact drogue-récepteur.

2 - ACTION CHRONOTROPE NEGATIVE : Nous avons envisagé afin d'obtenir un effet idéal des glucosides cardiaques, en moyenne une diminution de 10 à 15 p. 100 ; il faut cependant signaler que ce critère n'a pas une valeur absolue, bien qu'il soit exact que la réduction de la fréquence cardiaque reflète généralement l'amélioration de l'efficacité myocardique et peut donc être pris comme

mesure de l'effet digitalique. Mais il faut rappeler que cette valeur pour certains animaux d'expérience, peut être basse et pour d'autres, élevée.

KOSOWSKY et Coll. (82) étudient l'effet chronotrope négatif des digitaliques à dose thérapeutique chez l'Homme. Ils considèrent un allongement évident de la conduction auriculo-ventriculaire de 10 p. 100 pour une fréquence cardiaque constante. ETTINGER (38) a limité une phase thérapeutique de digitale en 11 p. 100 de diminution de la fréquence. Les résultats électrocardiographiques que nous avons obtenus permettent de se rendre compte du ralentissement du rythme et la série de tracés que nous reproduisons (fig. 13-16-19-22) permet de juger de l'action comparée de nos quatre cardiotoniques. D'autre part, au cours des enregistrements de nos expériences, nous avons constaté qu'il n'existe, dans les conditions expérimentales choisies, aucun critère électrocardiographique permettant de distinguer la phase thérapeutique de la phase toxique. Certaines altérations électrocardiographiques qui surviennent avec un certain digitalique, n'apparaissent pas avec les autres.

En phase thérapeutique ce sont l'onde P, les segments P-Q, Q-R-S et Q-T qui sont perturbés. Le raccourcissement de Q-T est le plus caractéristique et le plus important de l'action des digitaliques. Au cours de la phase toxique et thérapeutique, l'inversion de l'onde T n'a pas été remarquablement observée en raison de la difficulté de l'apparition bien définie de l'onde T sur l'électrocardiogramme du Lapin. Mais cependant, il faut insister sur l'existence de l'inversion de T au cours d'une phase thérapeutique et toxique, car les Lapins présentent des altérations individuelles, en particulier avec la digitoxine.

3 - ACTION SUR LA RESPIRATION : La presque totalité de nos observations met en évidence l'intensité de l'action respiratoire du lanatoside-C. L'amplitude de nos enregistrements se relève parfois dans les premières minutes de l'injection.

L'étude de nos résultats obtenus nous permet de classer le lanatoside-C parmi les analeptiques respiratoires. Cette action du lanatoside-C ne nous a pas surpris : elle a déjà été signalée par de nombreux auteurs (115).

Cependant, le K-strophantoside se montrait moins actif sur ce paramètre par rapport aux autres digitaliques utilisés. Son action rapide et toxique sur le myocarde ne lui permet peut-être pas d'agir considérablement sur le centre respiratoire.

4 - ACTION SUR LA PRESSION ARTERIELLE : Les théories sur les effets hémodynamiques des digitaliques ont fortement changé durant les 50 dernières années.

On admet classiquement que les digitaliques ne provoquent aucune modification significative de la pression artérielle chez l'Homme. Cependant, au cours de nos expériences, nous avons toujours assisté chez le Lapin, à une augmentation significative de la pression artérielle (voir fig. 13-16-19-22) dont la valeur se modifie selon le type d'hétéroside cardiotonique. D'ailleurs, les investigations cliniques récentes de BRAUNWALD et POOL (12) montrent que les digitaliques provoquent une certaine vaso-constriction périphérique dont le mécanisme est direct, et par conséquent, indépendant de l'action cardiodynamique. Les effets cardiaques indirects résulteraient de l'action de la digitale

sur la musculature lisse artérielle en modifiant la pression artérielle. Cette action vasculaire ne saurait cependant constituer une objection valable à la digitalothérapie.

5 - ACTION ACCUMULATIVE ET TOXIQUE : Nous avons démontré dans la première partie de ce travail, que les digitaliques se fixent peu sur le myocarde (in vitro). Ceci a été prouvé par l'action réversible avec les lavages successifs. Cependant, il faut mettre à part de cette constatation la digitoxine car son action cumulative est au contraire assez remarquable.

A ce propos, ROTHLINE (137) a démontré que les digitaliques sont fixés approximativement pour 10 p. 100 sur le muscle cardiaque, la structure cellulaire ainsi que le métabolisme particuliers de cet organe n'étant pas étrangers à cette fixation sélective.

Dans la seconde partie de ce travail, comme nous n'avons pas fait d'expériences particulières sur l'accumulation de ces substances, nous ne parlerons donc que de l'action toxique.

Les arythmies auriculaires et ventriculaires sont, avec le bloc de conduction auriculo-ventriculaire, les plus importants indices de l'intoxication digitalique.

Les manifestations toxiques apparaissent après une phase d'exagération tensionnelle et respiratoire (voir : phase prétoxique fig. 12-15-18-21).

Au cours de nos expériences, nous avons observé que la dose thérapeutique est très proche de la dose toxique ; la durée de la phase prétoxique n'est pas très

longue. Mais il faut souligner la relativité de ces dosages du fait de très importantes variations individuelles.

6 - COEFFICIENT Dose curative - Dose Toxique ;
Comme pour tous les médicaments efficaces, il existe pour les digitaliques un intervalle thérapeutique qui va de la dose minima nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique, à la dose minima suffisante pour provoquer des phénomènes toxiques. Plus cet intervalle est large, plus le médicament est maniable.

Dans nos expériences, nous avons trouvé un coefficient entre dose thérapeutique et toxique dont la valeur ne varie guère pour chacun des cardiotoniques utilisés. Cependant, selon nos résultats, C/T est plus large chez le Lapin pour le K-strophantoside que celle d'autres digitaliques utilisés (Pantocardine C/T = 1/5, Lanatoside-C C/T = 1/6, Digitoxine C/T = 1/6 et K-strophantoside C/T = 1/5). On peut donc estimer que l'intervalle de la dose thérapeutique à la dose toxique des digitaliques est assez étroit.

Le tableau suivant montre la comparaison de l'activité maximale des glucosides cardiotoniques utilisés sur les principaux paramètres.

TABLEAU RECAPITULATIF n° 7

Cardioto- niques Utilisés	Effet Inot- rope	Effet Chronot- rope	Effet respira- toire	Effet Tentio- nnel	C/T
Ext. Tot. Digitale (Panto- cardine)	100	100	100	100	1/5
Digi- toxine	108	122	140	111	1/6
Lanato- side-C	99	97	269	101	1/6
K-stro- phan- toside	153	95	80	95	1/5

CONCLUSIONS

1- Nos expériences montrent sur le coeur in situ du Lapin , que les digitaliques utilisés sont capables de produire des modifications inotropes, chronotropes, respiratoires et circulatoires sur le coeur normal du Lapin.

2- Parmi les digitaliques utilisés, il n'existe

pas statistiquement, de différence d'activité sur l'effet inotrope positif.

3- Le lanatoside-C est le meilleur analeptique respiratoire parmi les digitaliques. Par contre, son activité cardiotonique est analogue à celle des autres.

4- La modification de l'effet inotrope se développe plus rapidement avec le K-strophantoside, moins rapidement avec la digitoxine au cours de la perfusion du Lapin (i.v.).

5- La rapidité d'injection joue un rôle important sur la toxicité des digitaliques et produit des troubles hémodynamiques et respiratoires.

6- Les tracés d'ECG ne changent pas avant le début de l'augmentation de la force du coeur. La modification maximum de la force contractile est précédée par un intervalle net des manifestations ECG typiques.

C H A P I T R E I V

Etude expérimentale des propriétés d'un nouveau dérivé
cardiotonique digitalique semisynthétique,
la Formiloxine

Afin de préciser l'influence de la formylation sur l'action des hétérosides digitaliques, nous avons ajouté à nos recherches précédentes l'étude de l'activité cardiotonique d'un tel dérivé semi-synthétique de la gitoxine sur la préparation de l'oreillette isolée de Cobaye et nous avons tenté d'autre part de savoir s'il existait un rapport entre son activité cardiotonique proprement dite et celle de son hétéroside de départ : la digitoxine.

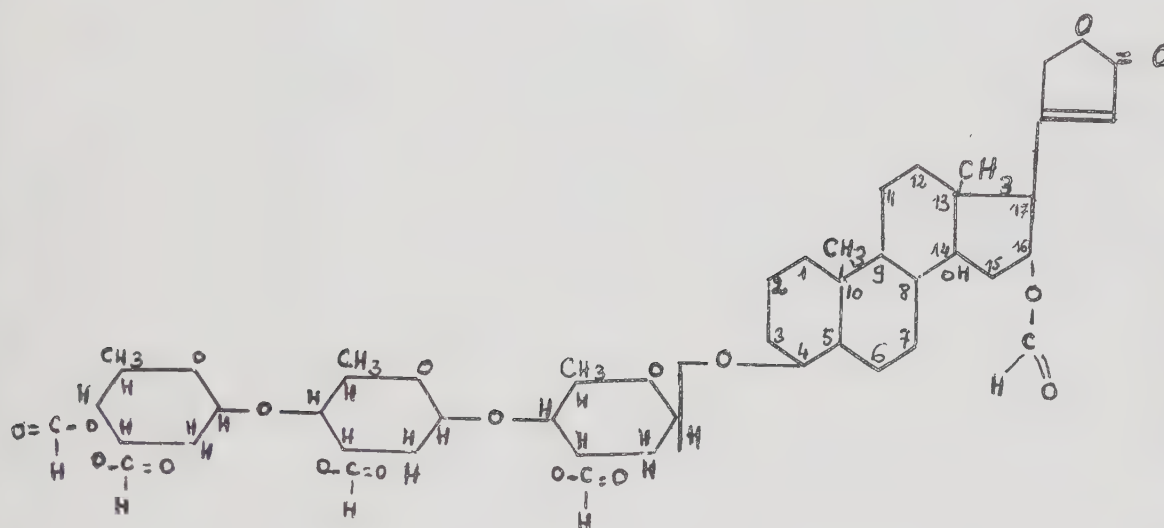
L'évaluation clinique et pharmacologique de ce nouveau dérivé semi-synthétique de la D. purpuréa est récente, contrairement à celle d'autres digitaliques. Par la découverte de la gitaloxine et de la vérodoxine, l'attention avait été spécialement attirée sur les conséquences particulièrement importantes de l'estérification du groupe hydroxyle occupant la position 16 dans la gitoxigénine.

Dans les deux cas, en effet, la formylation de cette fonction entraîne un accroissement considérable d'activité par rapport à celle des hétérosides originaux : gitoxine et stropséside.

HAACK et ses collaborateurs (59) découvrent en 1956 dans la D. purpuréa deux hétérosides nouveaux : la gitaloxine et la vérodoxine. Ces deux hétérosides, instables en solution aqueuse ou alcoolique, avaient échappé jusqu'alors aux investigations, quoiqu'il ne paraisse pas douteux que la gitaloxine avait dû représenter le constituant majeur du principe isolé par KRAFT (83) sous le nom de gitaline et par CLOETTA (20)

sous le nom de gitalinum cristallisatum.

Depuis la découverte de cette substance semi-synthétique par HAACK et ses collaborateurs, plusieurs travaux ont été effectués. Parmi ces travaux de base, il convient de citer ceux de GEORGES et ses collaborateurs (50-51-52), MORIAU (124), BELLESTA et MAURURI (5), et LELEUX (99).



FORMILOXINE

MATERIEL ET METHODE

Au cours de nos expériences, nous avons utilisé la technique de l'oreillette isolée décrite dans le chapitre II et nous nous sommes servi de Cobayes, mâles ou femelles, d'un poids de 400 à 500 g. Chaque dose de Formiloxine testée était contenue dans 0,2 ml.

L'enregistrement de la contraction auriculaire s'effectuait durant 30 secondes toutes les minutes pendant les cinq premières minutes et durant toute la sixième minute. Ensuite, la préparation était lavée toutes les trois minutes pendant trente secondes jusqu'au retour de l'amplitude de départ.

TABLEAU RECAPITULATIF

Cardio-tonique utilisé	concentration (en $\mu\text{g}/50\text{ml}$)	amplitude maximum (mm)	écart (mm)	Nombre de lavages
DIGITOXINE	30	200	$\bar{+}$ 65	46
	20	85	$\bar{+}$ 27	21
	15	50	$\bar{+}$ 14	15
FORMILOXINE	60	175	- 9	20
	45	110	- 8	15
	30	83	- 9,5	12
	15	44	- 6	6
	10	26	- 3,5	4

RESULTATS

60 µg :

L'augmentation des contractions auriculaires atteint une moyenne de 75 pour 100 dès la première minute de contact : il apparaît des arythmies graduelles et malgré les très nombreux lavages successifs de la préparation, l'amplitude de départ des contractions n'est pas retrouvée. Nous pouvons donc considérer une telle quantité de Formiloxine comme mortelle pour l'oreille isolée du Cobaye.

30 µg :

Une telle dose n'entraîne pas la mort de la préparation mais produit des troubles du rythme. Nous avons obtenu une augmentation de 110 pour 100 avec les arythmies et les 15 lavages successifs pouvaient difficilement faire disparaître les excrétions.

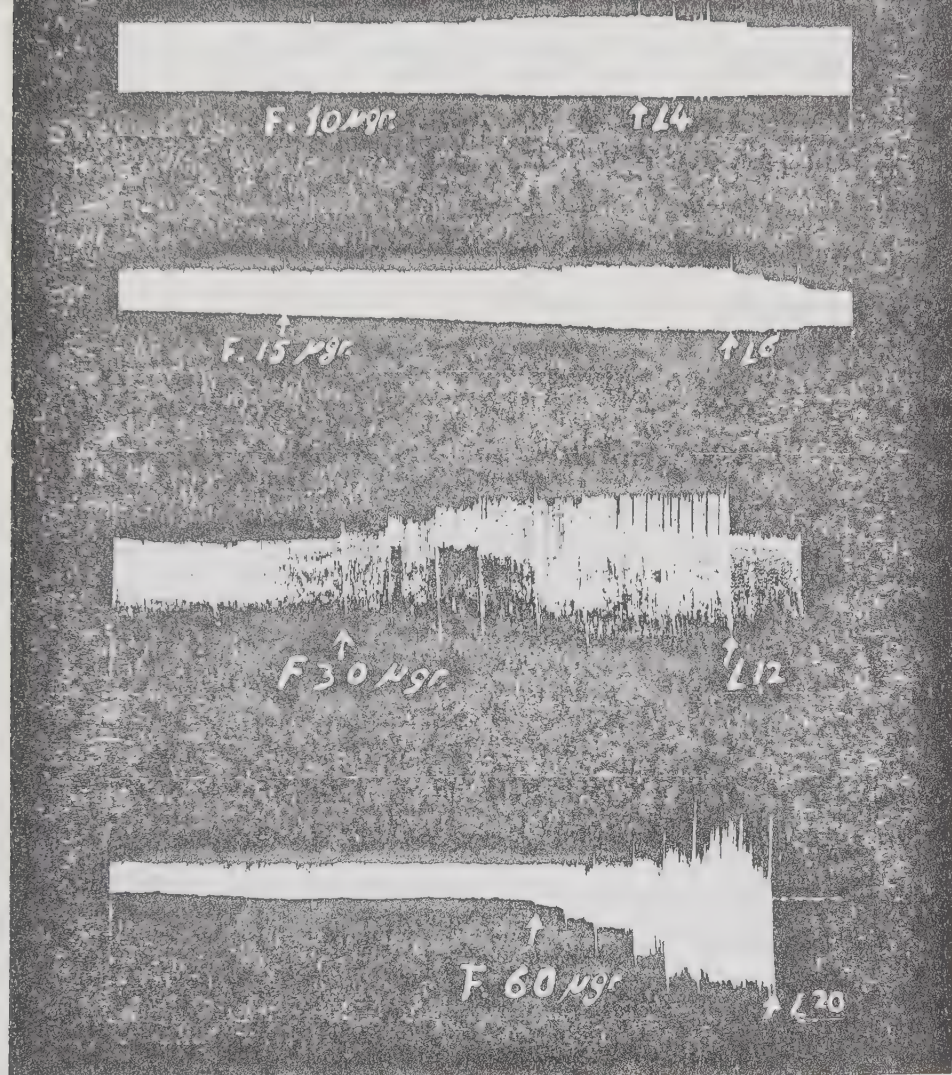
15 µg :

Nous avons constaté une augmentation de l'amplitude des contractions de 83 pour 100. Cette dose n'entraînait pas et ne provoquait pas de perturbations sur les contractions mais dès la dixième minute, les contractions deviennent irrégulières, les tachyarythmies s'accroissent. L'amplitude des contractions atteignait 83 pour 100 (6ème minute). Il fallait cependant procéder à 12 lavages de la préparation pour la ramener à son amplitude de départ.

15 µg :

L'augmentation d'amplitude des contractions fut en moyenne de 50 pour 100 ; après six lavages successifs, on a récupéré l'amplitude de départ de la préparation. Il s'avère donc que cette dose de Formiloxine possède un

Fig. 24 : Divers effets de Formiloxine
sur l'oreillette isolée du
Cobaye



effet cardiotonique convenable et nous l'avons retenue comme dose physiologique.

10 μ g :

A la fin de la sixième minute de contact, on obtient une augmentation de l'amplitude de contraction de 26 pour 100. Après quatre lavages successifs, nous avons retrouvé l'amplitude de départ.

DISCUSSION

Dans ce travail expérimental, notre but fut essentiellement consacré à déterminer une dose de référence qui, tout en n'étant pas toxique, possède une efficacité cardiotonique suffisante. Pour ce faire, nous avons considéré l'effet inotrope positif en choisissant comme repère d'activité physiologique, une augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires de 45 à 65 pour 100. Dans un travail sur les digitaliques, HANS (63) avait préconisé comme dose physiologique de digitale celle qui provoquait une augmentation des contractions de 30 pour 100, mais nous ne considérons pas cette augmentation comme suffisante. En effet, selon nos expériences, l'oreillette isolée soumise à l'action de la digitale peut subir une augmentation d'amplitude de ses contractions de 80 pour 100 sans qu'il apparaisse de manifestations de toxicité.

Les propriétés pharmacodynamiques de la Formiloxine la montrent nettement plus active que son hétéroside de départ : la digitoxine.

L'étude des résultats obtenus permet les

conclusions suivantes :

1 - Le déplacement de la Formiloxine fixée sur le myocarde semble nettement plus facile que celle de la digitoxine puisqu'il faut en moyenne six lavages successifs de la préparation, au lieu de 15 pour une dose physiologique de digitoxine.

2 - L'action de la Formiloxine est plus rapide que celle de la digitoxine sur l'oreillette isolée de Cobaye, puisque après une minute de contact, nous avons pu observer une augmentation des contractions de 12 pour 100, alors qu'une telle augmentation des contractions ne se développe avec la digitoxine qu'après la troisième minute de contact.

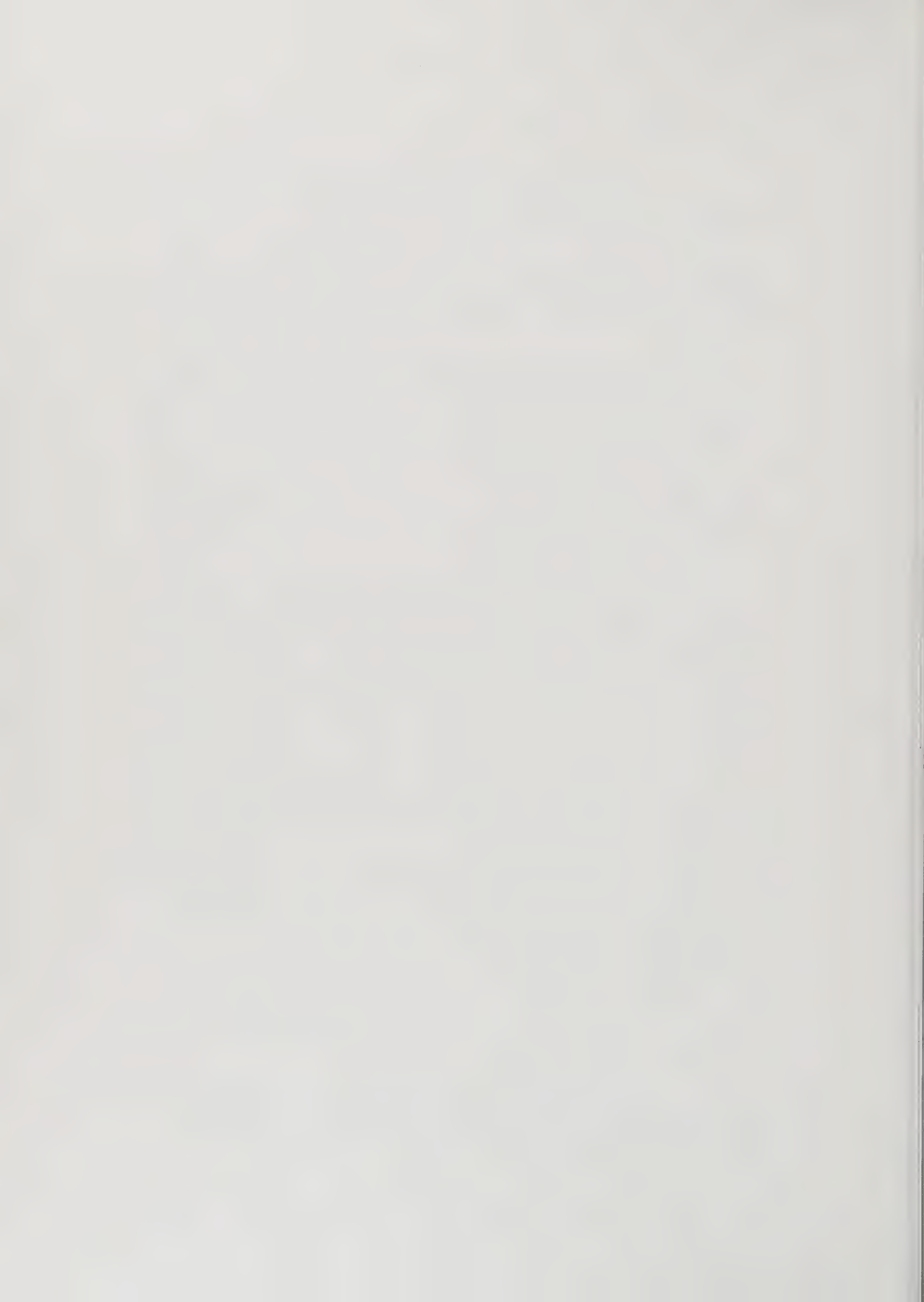
3 - Aux doses équivalentes toxiques, la Formiloxine provoqué une stimulation plus considérable que la digitoxine. Ainsi, ce résultat nous permet de dire que la Formiloxine possède une activité plus intense, surtout aux doses fortes.

4 - Bien qu'il soit en dehors du protocole de ce travail, nous avons effectué quelques expériences afin de déterminer la durée d'action de ces substances. Les résultats ainsi obtenus montrent que la formiloxine agit plus longtemps (153 minutes) que la digitoxine (125 minutes).

Nous remercions vivement le Laboratoire

A. CHRISTIAENS S.A. qui a tenu aimablement à notre disposition le produit sous le nom de FORMILOXINE et dont la formule est la suivante :

3 tétraformyltridigitoxosid., 16 O-formyl.
gitoxigenium, 0,5 mg propanon., 0,2 ml triméthyl-
carbinol., 0,8 ml ampulla una diluenda, diluant :
glucosum 200 mg aqua ad. 4 ml.



C H A P I T R E V

Etude expérimentale des propriétés
de l'acide aspartique sur l'oreillette isolée



En accord avec les travaux de LAMARCHE et ROYER (92-93-94) différents auteurs ont proposé d'apprécier la valeur pharmacodynamique et thérapeutique des aspartates. C'est ainsi que les expériences de LABORIT et ses collaborateurs (91) ont mis en évidence l'action thérapeutique de l'acide aspartique et de ses sels ; WEBER (161) ayant recours à l'électrocardiogramme montre dans sa thèse l'apparition de perturbation cardiaque après avoir injecté un mélange d'aspartates de potassium et de magnésium par voie intraveineuse chez le Lapin.

En 1959, TREZBSKI et LEWARTOWSKI (151) démontrent l'augmentation du débit cardiaque et la résistance à l'anoxie du coeur isolé de Lapin après administration d'une dose constante d'acide aspartique.

TAPIN (149) apporte des résultats sur les modifications du fonctionnement du coeur isolé et montre l'augmentation du rendement et la résistance du coeur à l'anoxie.

Depuis ces dernières années, à la lumière des travaux de LAMARCHE et ses collaborateurs (92-93-94), l'activité pharmacologique des aspartates a été précisée. En utilisant du coeur isolé de Cobaye, les auteurs insistent sur l'effet défatigant myocardique de cette substance. Dans un autre travail, les mêmes auteurs démontrent l'action favorable de l'acide aspartique sur la résistance du coeur à l'hypoxie.

En ce qui nous concerne, nous avons eu pour but de démontrer, dans la première partie de ce présent travail, l'action inotrope positive de l'acide aspartique et

dans la seconde partie, de vérifier les modifications essentielles de l'activité des oreillettes, tels que l'amplitude des contractions, l'effet antiarythmique et la fréquence auriculaire, après une phase d'intoxication digitalique.

Nous avons eu recours à la technique de l'oreillette isolée puisque ce procédé nous est apparu, au point de vue méthode pharmacodynamique plus maniable et plus sensible afin de justifier l'activité myocardique d'une substance en raison de la facilité de rétablissement des contractions spontanées.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons utilisé dans ces essais des Cobayes provenant d'un même élevage, d'un poids de 300 ± 25 g, mâles ou femelles, aucune différence n'ayant été observée dans les expériences antérieures sur les résultats provenant d'animaux de sexe différent. La technique de l'isolement est décrite en détail dans le chapitre II et pour les essais antiarythmiques, nous avons eu recours préalablement à l'action de la Formiloxine, dont les essais précédents nous avaient précisé le maniement.

Dès la fixation de l'oreillette sur l'appareil, nous attendons environ 30 minutes pour que les contractions de l'organe soient stabilisées. Ainsi que dans la technique précédente, nous effectuons d'abord nos expériences sur l'oreillette intacte, puis on ajoute la Formiloxine et on enregistre les tracés pendant 30 secondes, puis toutes les minutes jusqu'à l'apparition des arythmies ; on ajoute alors l'acide aspartique. Enfin, pour mesurer l'action inotrope de l'acide aspartique,

nous ajoutons la dose employée et utilisons la même vitesse d'enregistrement que précédemment jusqu'à ce qu'on trouve le maximum d'amplitude des contractions, puis nous lavons la préparation afin de réobtenir l'amplitude initiale, ensuite nous laissons la préparation reposer pendant une heure avant les essais suivants. Cependant, il est à souligner que sur la même préparation on peut effectuer au maximum deux ou trois expériences.

RESULTATS

1 - Action de l'acide DL-aspartique sur la préparation d'oreillette isolée du Cobaye

a) Caractère de l'effet inotrope : Au cours de nos essais, nous avons examiné par tâtonnement les différentes doses (fig. 25 et 26) et les avons séparées en deux parties : en premier lieu les doses qui produisaient une augmentation de l'amplitude des contractions et en second lieu, celles qui inhibent au contraire cette amplitude des contractions.

L'effet tonicardiaque de l'acide aspartique nous a paru très limité sur la préparation d'oreillette isolée ; en fait, la dose qui permet d'atteindre l'augmentation d'amplitude des contractions semble très proche de celle qui provoque une inhibition. Cette inhibition peut être interprétée comme un effet toxique puisqu'elle entraîne des extrasystoles et des arythmies de toutes sortes. On peut alors déceler une relation entre l'effet physiologique et l'effet toxique (C = dose curative, T = dose toxique). Nous avons trouvé un rapport C/T de 1/3.

Comme on peut l'observer sur le tableau

Fig. 25 : Effets inotropes positifs de
l'acide DL-aspartique

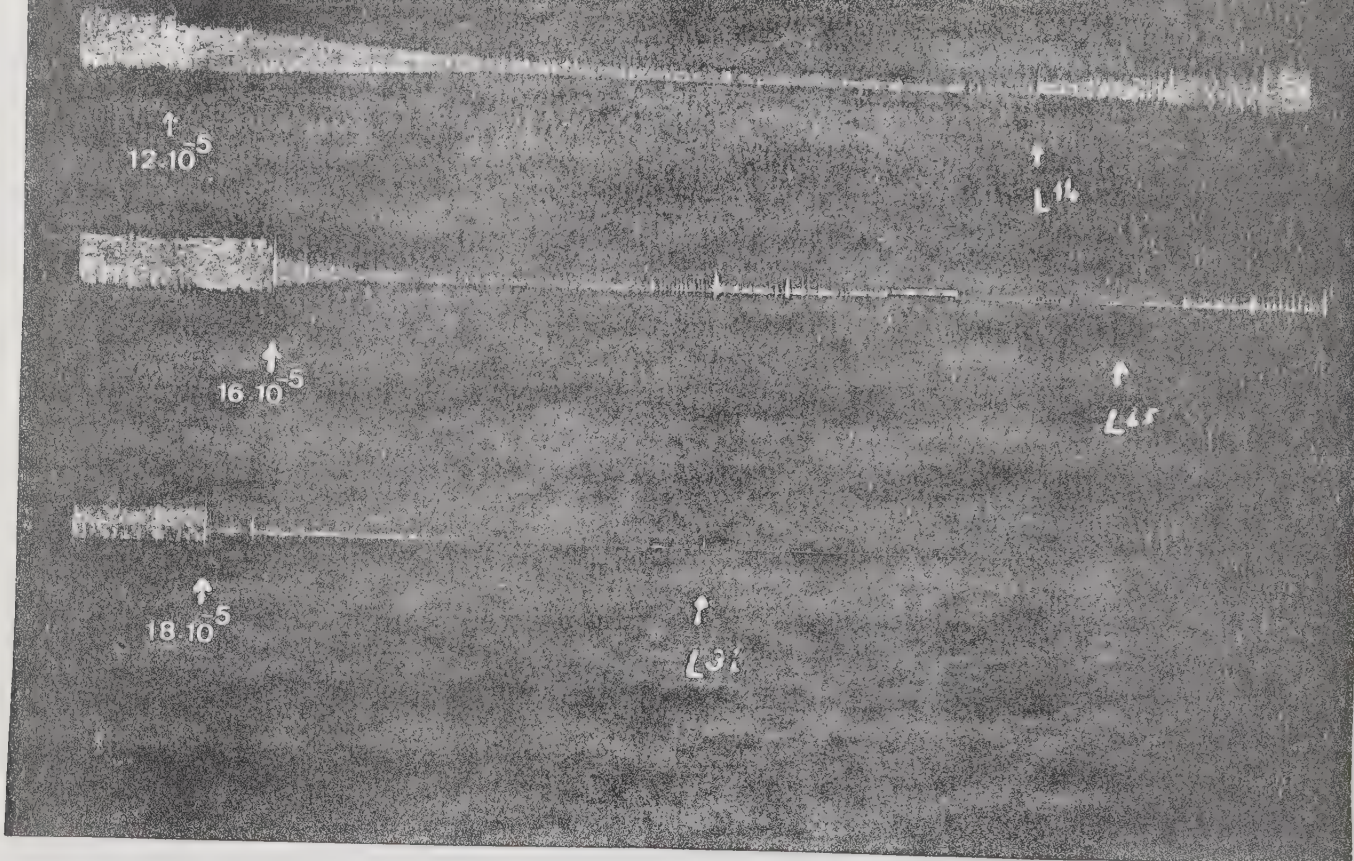
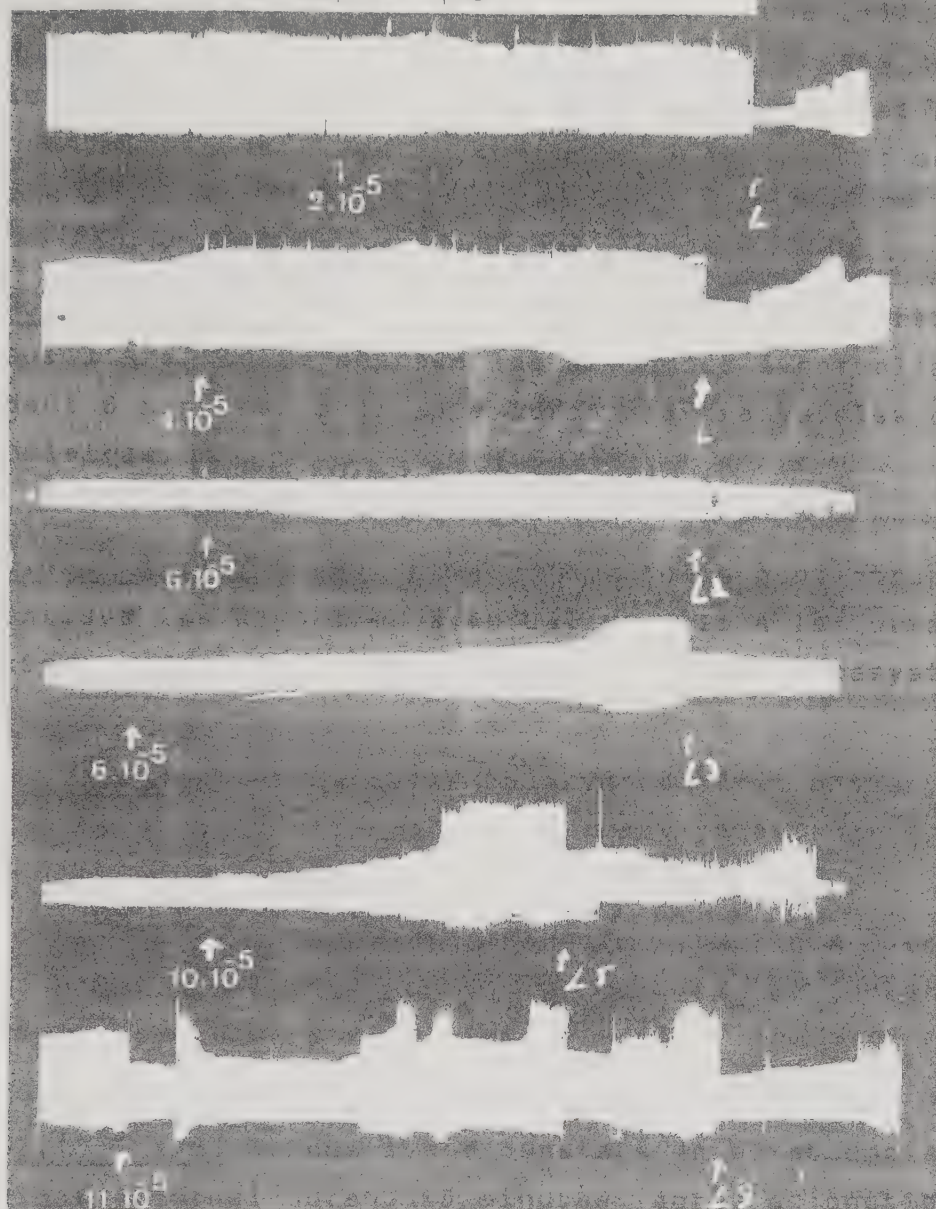


Fig. 26 : Effets toxiques de l'acide
DL-aspartique



récapitulatif, l'augmentation idéale des contractions auriculaires dont la définition a été donnée dans le travail précédent sur les hétérosides cardiotoniques, a été provoquée par une dose de 6.10^{-5} sans manifestations exagérées.

Il est cependant à souligner que les doses inférieures à 12.10^{-5} produisent un effet réversible après les lavages successifs de la préparation, malgré toutes les manifestations toxiques, alors que les doses supérieures entraînent l'arrêt des contractions.

TABLEAU RECAPITULATIF N° 10

Concentration en acide aspartique (g/ml) pour une cuve de 50 ml	Modification de l'amplitude des contractions (p. 100)
2.10^{-5}	3
4.10^{-5}	13
6.10^{-5}	44
8.10^{-5}	93
10.10^{-5}	162
11.10^{-5}	17
12.10^{-5}	- 38
16.10^{-5}	- 97
18.10^{-5}	- 250

Nous avons cependant obtenu un rétablissement d'amplitude avec la dose $16 \cdot 10^{-5}$ g/ml dans le cas de 50 p. 100.

Dans les divers travaux antérieurs, aucune recherche ne semble avoir été faite sur l'effet d'accumulation de l'acide aspartique au niveau du myocarde. Nos expériences montrent que cette substance s'accumule en fait, moins sur le tissu myocardique que les hétérosides cardiotoniques précédemment étudiés. Le rétablissement de l'amplitude des contractions après de fortes doses d'acide aspartique s'effectue en effet, facilement après quelques lavages successifs de la préparation (fig. 25).

Les arythmies auriculaires sont très fréquentes lors des essais réalisés avec des doses excessives et s'accroissent au fur et à mesure que la concentration de substance augmente dans le bain. Il est cependant à noter que l'acide aspartique manifeste son effet inotrope sur l'oreillette préalablement non fatiguée, de même que les digitaliques.

L'effet toxique de l'acide aspartique consiste surtout en une diminution de l'amplitude des contractions ; on peut cependant distinguer sur la préparation de l'oreillette isolée, trois stades successifs :

1 - en premier lieu, la dose qui provoque une perturbation des contractions accompagnée d'une diminution plus ou moins marquée de l'amplitude et qui peut se rétablir après les lavages de la préparation ; nous en avons observé lors de l'administration de $12 \cdot 10^{-5}$ et l'avons envisagé comme le "début de la phase toxique" (fig. 26).

2 - la dose permettant de déclencher des arythmies auriculaires dès la première minute et qui bloque, en quelques minutes les contractions. Il est à noter que, dans 50 p. 100 des expériences, nous avons retrouvé l'amplitude de

départ des contractions après les lavages successifs (fig. 26). Nous avons observé cette phase d'arythmies pour la dose de 16.10^{-5} d'acide aspartique.

3 - Enfin, la phase mortelle qui se déroule dès l'administration de la dose de 18.10^{-5} ; cette dernière entraîne la mort de la préparation après quelques contractions arythmiques ; le rétablissement de l'amplitude des contractions ne se fait plus, malgré plusieurs lavages successifs de la préparation (fig. 26).

b) Discussion : Dans ce présent travail, nous avons montré non seulement l'action inotrope de l'acide aspartique sur l'oreillette isolée de Cobaye, mais avons aussi effectué un dosage biologique de cette substance sur le même organe.

On sait déjà que l'acide aspartique produit un effet tonicardiaque ; cependant, il est difficile de préciser si cette action inotrope positive due aux doses moyennes d'acide aspartique relève d'une action directe sur le myocarde ou sur le système nodal de l'oreillette ou encore d'une amélioration de la transmission d'oxygène dans le tissu myocardique, cette dernière opinion ayant été particulièrement mise en évidence par TREZBSKI et LEWARTOWISKI (151) et LAMARCHE et ses collaborateurs (92-93-94) sur le coeur soumis à l'anoxie expérimentale.

A notre connaissance, cette action inotrope positive de l'acide aspartique n'a pas un effet direct sur le myocarde et sur le système nodal de l'oreillette. Nous pensons donc que la substance étudiée produit sans doute une amélioration du transport ionique actif dans le tissu auriculaire.

2 - Action protectrice de l'acide aspartique vis-à-vis des effets toxiques de la Formiloxine

Le traitement des arythmies cardiaques dûes aux digitaliques reste un problème clinique fréquent pour lequel l'inventaire des moyens thérapeutiques disponibles n'a pas encore été établi de façon définitive. A ce propos, il nous a paru intéressant dans ce travail de rechercher les modifications éventuelles de l'action arythmiant et mortelle de la Formiloxine sur l'oreillette isolée de Cobaye préalablement traitée par l'acide aspartique.

Nous avons à notre disposition l'acide aspartique et la Formiloxine dont les concentrations sont analogues à celles des essais précédents. Les méthodes qui peuvent être utilisées pour l'étude des antiarythmiques sont limitées. D'après DAWES (30), on se trouve en présence de deux possibilités, soit produire une arythmie expérimentale et comparer entre elles les substances qui sont susceptibles de la prévenir ou de la faire cesser, soit mesurer les modifications que ces substances font subir à une propriété du tissu cardiaque qui joue un rôle primordial dans l'établissement des arythmies. Les premières méthodes ont recours à l'animal entier sur lequel les arythmies, les flutters ou la fibrillation sont provoqués soit par stimulation électrique, soit par des procédés pharmacologiques. Les deuxièmes méthodes utilisent principalement des préparations isolées, coeur-poumon et oreillette.

Nous avons choisi comme test la préparation d'oreillette isolée de Cobaye, cette technique nous permettant de classer les substances étudiées en fonction de l'importance de leurs actions inotropes et chronotropes.

D'autre part, nous avons établi quelques relations

entre l'effet antiarythmique et le mécanisme d'action de l'acide aspartique sur le myocarde auriculaire.

Les Cobayes utilisés étaient répartis en deux lots : un lot témoin où nous avons montré l'effet des doses arythmiques et létales de Formiloxine sans ajouter préalablement de l'acide aspartique, un lot traité à la Formiloxine mais avec adjonction préalable d'acide aspartique. L'enregistrement de la préparation a été fait suivant la même technique que précédemment mais après avoir ajouté une dose arythmiant de Formiloxine (45 μ g).

Nous avons effectué nos expériences en deux phases : en premier lieu, nous avons montré l'action de différentes doses d'acide aspartique sur l'effet arythmique de la Formiloxine. En second lieu, l'action de différentes doses d'acide aspartique sur l'effet létal de la Formiloxine au niveau de l'oreillette isolée de Cobaye.

a) Action protectrice de l'acide aspartique sur l'effet arythmiant de la Formiloxine (45 μ g)

2.10^{-5} g/ml : Une telle dose d'acide aspartique ne prévient les arythmies auriculaires dûes à la dose de 45 μ g de Formiloxine qu'en moyenne 3 minutes puis les arythmies s'accroissent progressivement sur la préparation.

4.10^{-5} g/ml : Cette dose ne protège l'oreillette contre les arythmies éventuelles provoquées par la Formiloxine qu'environ 11 minutes.

6.10^{-5} g/ml : Selon nos expériences précédentes, nous avons considéré cette dose comme physiologique ; elle est susceptible d'entraver les arythmies pendant 22 minutes,

8.10^{-5} g/ml : Cette dose protège l'oreillette environ 32 minutes sans manifestations exagérées.

10.10^{-5} g/ml : Une telle dose d'acide aspartique permet de protéger la préparation contre les arythmies éventuelles dues à l'adjonction de la dose arythmique de Formiloxine, mais nous avons cependant observé quelques extrasystoles sur l'enregistrement.

12.10^{-5} g/ml : L'utilisation d'une telle dose permet de prolonger le temps de protection de la préparation pour les arythmies éventuelles pendant 78 minutes avec des extrasystoles auriculaires.

14.10^{-5} g/ml : L'adjonction préalable de cette dose d'acide aspartique empêche les arythmies éventuelles pendant 96 minutes.

16.10^{-5} g/ml : Une telle dose toxique d'acide aspartique protège la préparation contre les arythmies éventuelles dues à l'administration d'une dose toxique (45 μ g) de Formiloxine, accompagnées d'extrasystoles auriculaires.

18.10^{-5} g/ml : Une telle dose létale d'acide aspartique sur l'oreillette permet de faire disparaître les arythmies digitaliques éventuelles pendant deux minutes ; cependant, les extrasystoles s'accroissent toujours. Il est à souligner toutefois que l'adjonction de Formiloxine même à la dose de 45 μ g, retarde la mort de l'oreillette découlant normalement de l'administration préalable dans le bain de 18.10^{-5} g/ml d'acide aspartique. Comme on a pu l'observer précédemment, 18.10^{-5} g/ml d'acide aspartique produit la mort de l'oreillette en 7 minutes environ, tandis que l'adjonction de Formiloxine même aux doses toxiques, la retardent de 29 minutes.

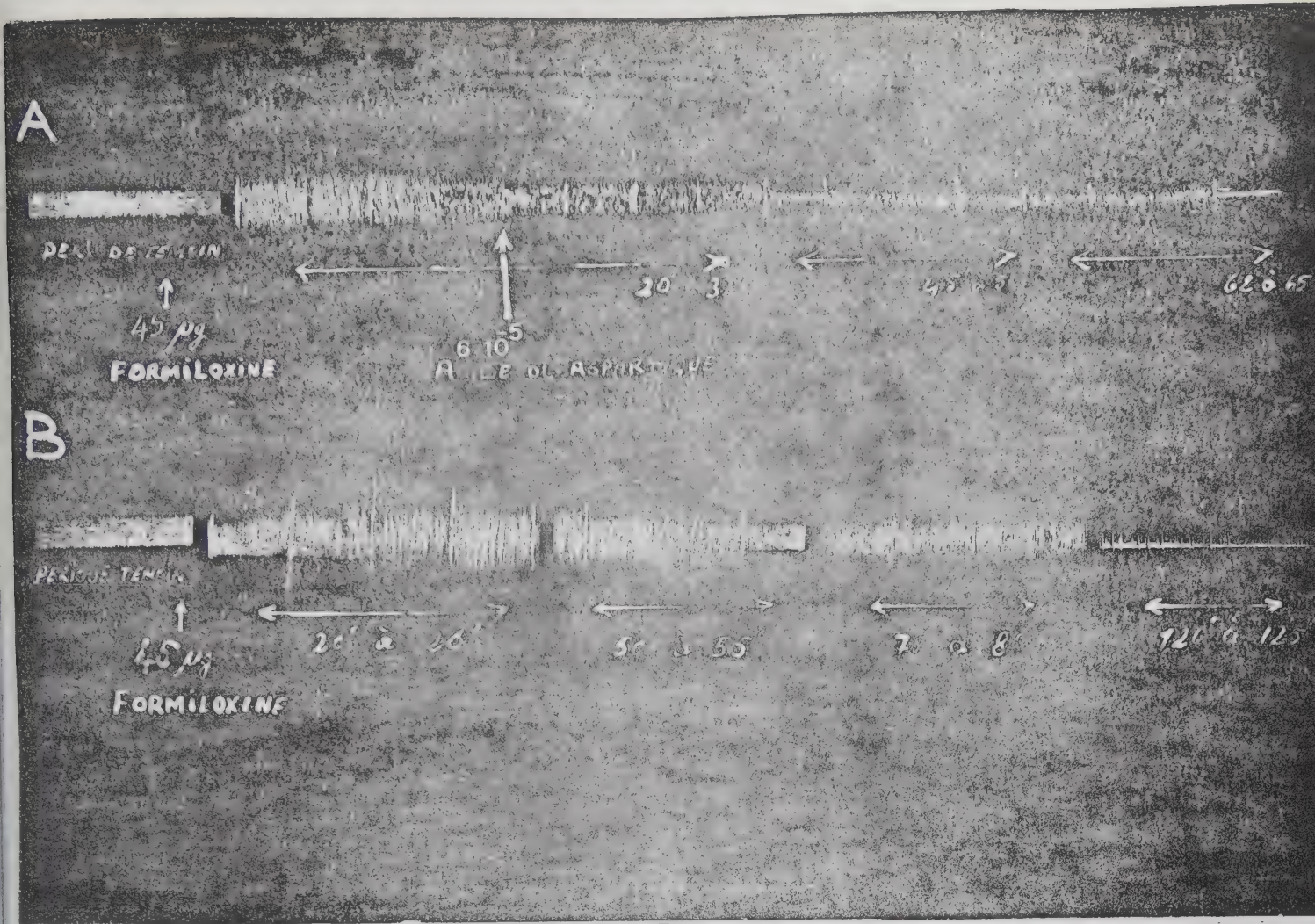


Fig. 27 : en A - l'activité de 6.10^{-5} g/ml d'acide DL aspartique sur la préparation de l'oreillette isolée de Cobaye préalablement injectée de 45 µg de Formiloxine

en B - l'activité de 45 µg de Formiloxine sur la préparation de l'oreillette isolée de Cobaye

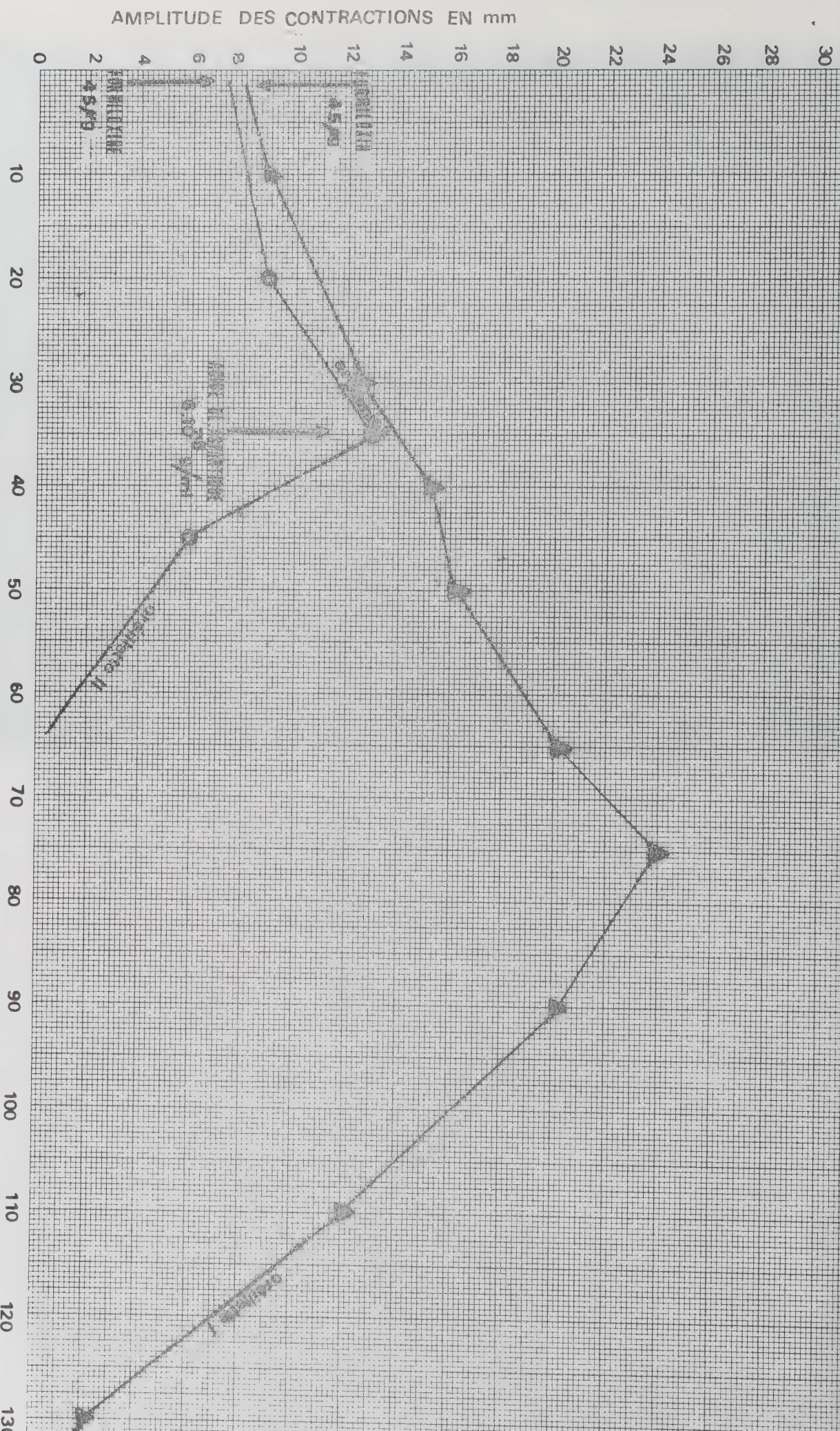


Fig. 28 :

Oreillette 1 - Modifications de l'amplitude des contractions de l'oreillette isolée de Cobaye après injection de 45 µg de Formiloxine

Oreillette 2 - Modifications de l'amplitude des contractions de l'oreillette isolée de Cobaye d'os à l'injection de 6.10 g/ml d'acide DL-aspartique sur la préparati préalablement traitée de 45 µg de Formiloxine

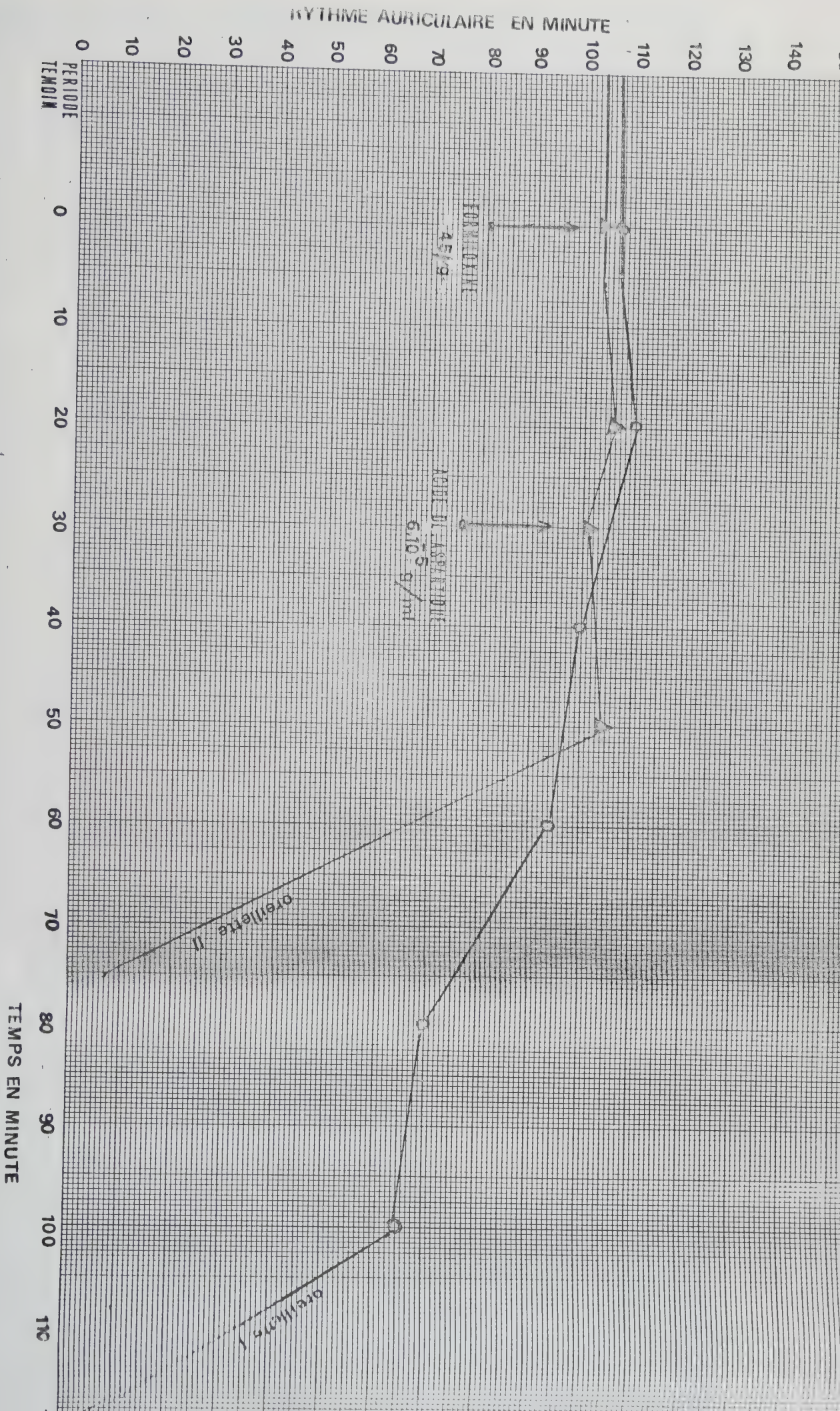


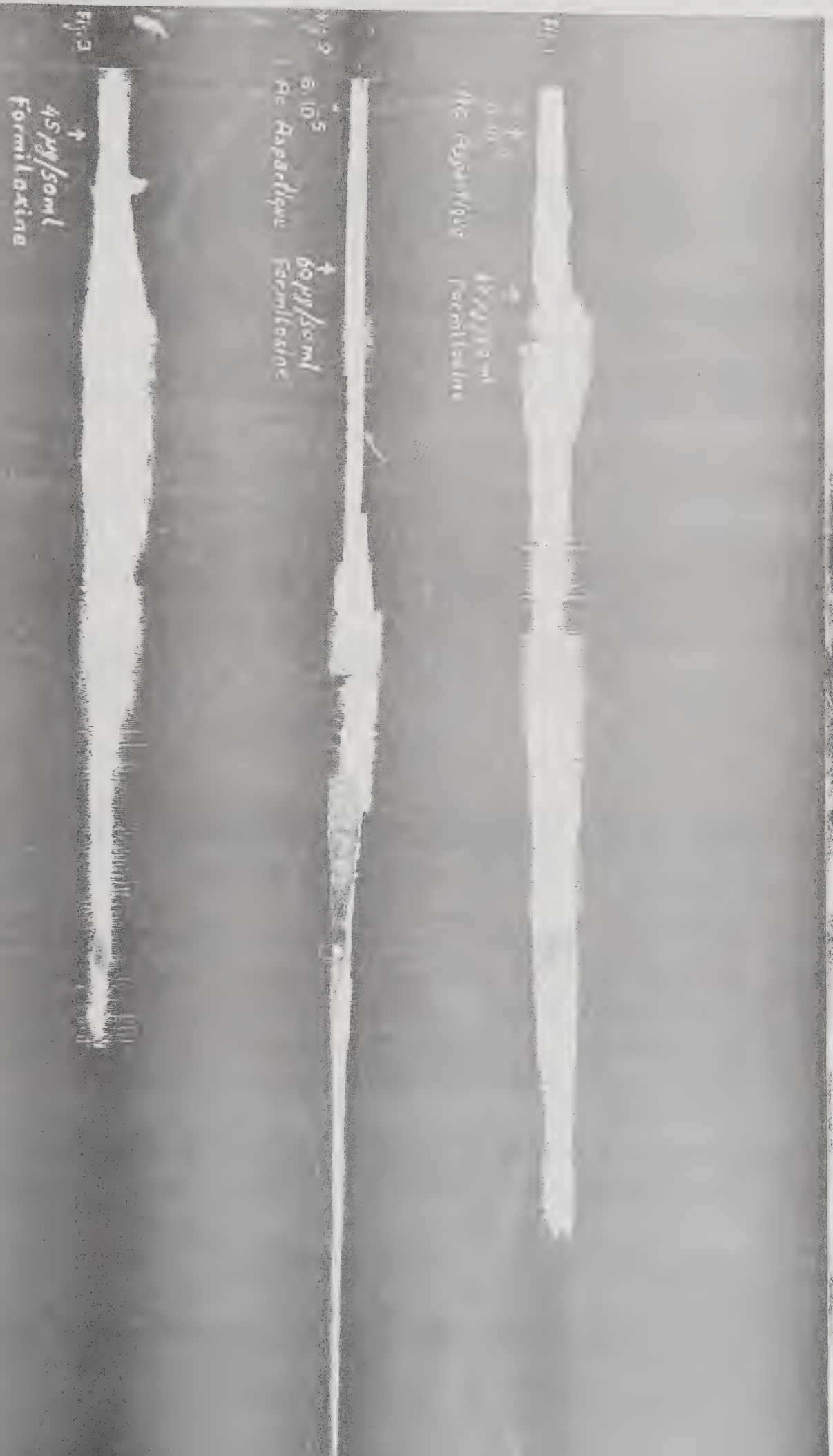
Fig. 29 : Oreillette 1 - Durée d'activité de la Formiloxine sur le rythme auriculaire
 Oreillette 2 - Durée d'activité de l'acide DL-aspartique sur le rythme auriculaire
 après injection préalable de 45 μ g de Formiloxine

TABLEAU n° 11

Doses d'acide aspartique utilisées g/ml	Doses toxiques de Formiloxine	
	45 μ g	60 μ g
	Temps de résistance	
2.10^{-5}	3'	1'
4.10^{-5}	11'	6'
6.10^{-5}	22'	12'
8.10^{-5}	32'	19'
10.10^{-5}	54'	37'
12.10^{-5}	78'	59'
14.10^{-5}	96'	13'
16.10^{-5}	12'	2'
18.10^{-5}	2'	-

Temps de résistance à l'arythmie due à l'intoxication par la Formiloxine, de l'oreillette isolée de Cobaye pour différentes doses d'acide aspartique administrées préalablement.

Fig. 30 : L'activité des doses toxiques de FORMILOXINE sur la préparation préalablement injectée de 6.10^{-5} g/ml de l'ACIDE ASPARTIQUE (dose physiologique)



b) Action protectrice de l'acide aspartique sur la toxicité de la Formiloxine (60 μ g)

2.10^{-5} g/ml : L'adjonction préalable d'une telle dose d'acide aspartique permet de protéger l'organe contre les arythmies éventuelles pendant une minute et puis nous réobservons les arythmies et l'épuisement de la préparation.

4.10^{-5} g/ml : Une telle quantité d'acide aspartique sur l'oreillette entrave les arythmies éventuelles pendant 6 minutes, avec apparition d'extrasystoles auriculaires.

6.10^{-5} g/ml : L'adjonction d'une telle concentration entrave les arythmies éventuelles dues à la Formiloxine pendant 12 minutes, accompagnées d'extrasystoles.

8.10^{-5} g/ml : Nous avons observé un effet antiarythmique pendant 19 minutes. Des extrasystoles sont apparues.

10.10^{-5} g/ml : Cette dose d'acide aspartique favorise un effet protecteur pendant 37 minutes, accompagnées d'extrasystoles auriculaires.

12.10^{-5} g/ml : Nous avons constaté un effet antiarythmique éventuel durant 59 minutes, après adjonction de Formiloxine dans le bain. Cependant une telle quantité d'acide aspartique provoque une action protectrice maximum, contre l'intoxication due à la Formiloxine au niveau de l'oreillette isolée de Cobaye.

14.10^{-5} g/ml : L'effet antiarythmique de cette dose dure 13 minutes, accompagné d'extrasystoles.

16.10^{-5} g/ml : L'adjonction préalable d'une telle dose dans le bain permet d'empêcher les arythmies éventuelles pendant 2 minutes ; pendant quelques minutes on assiste ensuite à des arythmies puis à la mort de la préparation.

18.10^{-5} g/ml : L'adjonction préalable d'une telle dose létale d'acide aspartique ne protège plus l'organe contre les arythmies dues à l'intoxication par la Formiloxine ; nous avons observé cependant un retard de la mort par la Formiloxine. La dose de $60 \mu\text{g}/50 \text{ ml}$ de Formiloxine provoquait, sans ajouter d'acide aspartique, l'arrêt des contractions dans les 10 minutes, tandis que l'administration préalable d'acide aspartique permet de prolonger ce délai d'activité d'une dose mortelle de Formiloxine d'environ 33 minutes tout de même accompagnées de manifestations toxiques.

c) Discussion : WEBER et ses collaborateurs (161), LABORIT (90) ainsi que LAMARCHE et ROYER (92-93) rattachaient les aspartates aux groupes des substances améliorant le fonctionnement du cœur en hyponutrition, particulièrement lors de l'anoxie.

D'autre part, ces auteurs observent que l'injection d'une dose convenable d'acide aspartique permet d'obtenir la disparition des perturbations ECG recueillies après l'hypoxie du cœur, ainsi qu'un net effet inotrope positif (augmentation de 20 à 30 p. 100) sans variation notable du rythme cardiaque.

On sait que l'acide aspartique donne par transamination de l'acide glutamique et de l'acide oxaloacétique ; l'un et l'autre ont un rôle prépondérant dans l'entretien du cycle tricarboxylique.

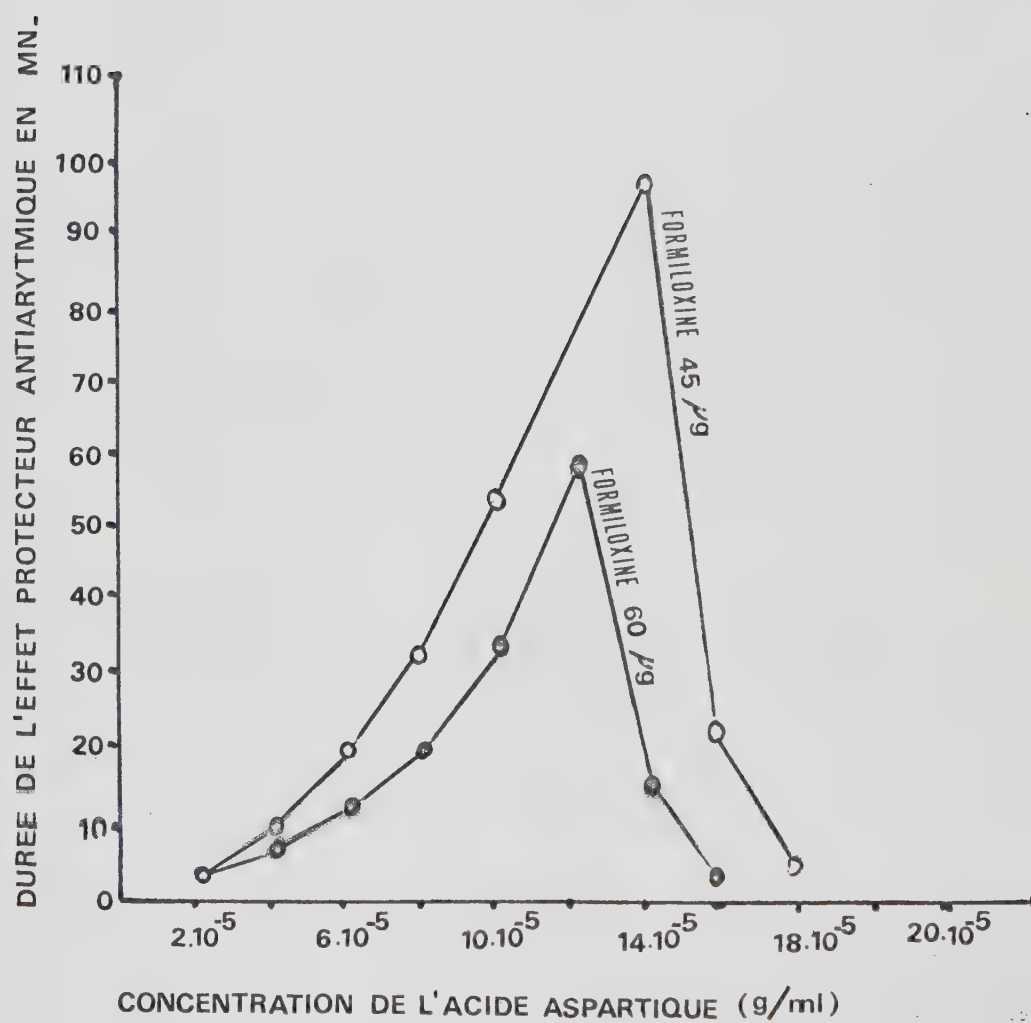


Fig. 31 : Durée de protection de l'acide aspartique en différentes doses contre les arythmies provoquées par 45 µg et 60 µg de Formiloxine

WEATHERALL (159), Mc MICHEAL (117), CARSLAKE et WEATHERALL (16) LEE et ses collaborateurs (98) ont montré que l'action toxique ou bien arythmique des glucosides cardiotoniques est due à une perte de K^+ , à une accumulation exagérée de Na^+ dans le tissu myocardique et une augmentation critique de concentration myoplasmique de calcium. Selon les travaux de WOLLENBERGER (169) et de LABORIT (89), ces réactions myoplasmiques s'accompagnent d'une amélioration du passage de l'acide pyruvique aux lactates par une réduction de NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) et qu'il en résulte une amélioration de l'utilisation des lactates par le tissu myocardique.

L'action antiarythmique de l'acide aspartique pourrait alors s'expliquer peut-être ainsi : il semble que cet acide aminé joue un rôle important, lors de l'intoxication digitalique dans le métabolisme des protéines contractiles (actine et myosine). Cependant, en nous basant sur les considérations précédentes, il n'est pas interdit de penser que l'acide aspartique empêche peut-être l'augmentation de concentration myoplasmique du calcium en intervenant directement sur l'hydrogénation de l'acide pyruvique, freinant ainsi la formation des lactates dans la cellule myocardique.

Nous avons d'autre part constaté que l'adjonction préalable d'acide aspartique entraîne une diminution de l'effet inotrope positif de la Formiloxine. Ces constatations peuvent aussi être expliquées par les considérations précédentes. Donc, l'acide aspartique jouerait un rôle freinateur sur l'action toxique de la Formiloxine, ainsi que sur l'action inotrope de celle-ci.

On sait enfin depuis WOLLENBERGER (171) que l'action chronotrope négative des glucosides digitaliques est due à un ralentissement de la repolarisation du

tissu myocardique ; or, nous avons constaté au cours de nos expériences que l'acide aspartique entrave cette action de la Formiloxine sur l'oreillette isolée de Cobaye ; il y a donc sans doute lieu d'envisager une intervention de l'acide aspartique sur la repolarisation cellulaire. Ces recherches demanderaient cependant à être complétées pour assurer cette hypothèse.

Il résulte de ces considérations expérimentales que l'acide aspartique serait à retenir éventuellement au même titre que les antiarythmiques pour le traitement des troubles cardiaques caractérisés par une administration digitalique.

d) Conclusions :

1 - L'adjonction préalable de différentes doses d'acide aspartique protège l'oreillette isolée du Cobaye contre les arythmies éventuelles dues à l'intoxication par la Formiloxine.

2 - L'adjonction préalable d'acide aspartique prolonge de 70 p. 100 la résistance à l'action létale de la Formiloxine, de l'oreillette isolée de Cobaye. Par contre, l'administration de la dose toxique de Formiloxine permet également de prolonger l'action mortelle de l'acide aspartique sur le même organe isolé.

3 - On n'observe plus la diminution de la fréquence de l'oreillette due à l'administration de Formiloxine après adjonction préalable dans le bain, d'acide aspartique.

4 - Après l'administration d'une dose mortelle de Formiloxine (60 μ g) des extrasystoles auriculaires s'accroissent malgré l'adjonction préalable des différentes doses d'acide aspartique sur la préparation isolée de Cobaye.

R E S U M E



1 - Une technique d'oreillette isolée de Cobaye et de Lapin a permis de déterminer l'activité inotrope positive de l'extrait total de digitale, de la digitoxine, du lanatoside-C, et du K-strophantoside sur le myocarde normal.

Une comparaison a été effectuée de l'activité de chacune de ces substances expérimentées sur l'oreillette isolée de Cobaye et de Lapin.

Après l'adjonction d'un digitalique dans le bain, on a fixé comme critère idéal de l'activité digitalique une augmentation de 50 à 65 p. 100 de l'amplitude des contractions de l'oreillette.

2-Des expériences réalisées sur le coeur in situ de Lapin narcotisé, ont précisé les modifications inotrope, chronotrope, respiratoire et circulatoire entraînées par les principaux cardiotoniques.

L'activité inotrope des digitaliques expérimentés n'est pas d'après ces essais, statistiquement différente.

Cependant, il est à noter que la rapidité d'injection joue un rôle important sur la toxicité des digitaliques et produit des troubles hémodynamiques et respiratoires. Au cours de perfusion continue de cardiotoniques, se produisent sur les tracés ECG, des modifications caractéristiques, dites digitaliques.

L'activité inotrope du K-strophantoside est la plus rapide et celle de la digitoxine la plus lente, sur le myocarde.

3 - Les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé formylé de la gitoxine (FORMILOXINE) la montrent plus active que la digitoxine sur l'oreillette du Cobaye et de fixation moins tenace sur le tissu myocardique.

En plus, le temps de latence de l'activité de la Formiloxine est plus court que celui de la digitoxine sur le même organe.

4 - Au cours des expériences réalisées avec l'acide DL-aspartique sur l'oreillette isolée du Cobaye, on a séparé les doses utilisées en deux parties, en premier lieu les doses qui produisaient une augmentation de l'amplitude des contractions et en second lieu, les doses qui inhibent le fonctionnement mécanique.

L'effet cardiotonique de l'acide aspartique se montre très restreint sur la préparation d'oreillette isolée du Cobaye, puisque la dose qui permet d'atteindre l'accroissement idéal d'amplitude des contractions semble très proche de celle qui provoque une inhibition.

Les doses entraînant une augmentation de l'amplitude des contractions sont réversibles après le lavage de la préparation. Par conséquent, l'accumulation de l'acide DL-aspartique sur le myocarde est nettement moindre que les hétérosides cardiotoniques expérimentés.

En outre, l'acide DL-aspartique possède une activité protectrice sur les arythmies dues à la Formiloxine.

Enfin, l'adjonction préalable aux doses physiologiques de l'acide DL-aspartique protège l'oreillette isolée du Cobaye contre les arythmies provoquées à l'adjonction des doses toxiques de Formiloxine. Cet effet se retrouve aussi à titre curatif.

REFERENCES



REFERENCES

- 1 - ACHELIS J.D. und KRONEBERG G.
Naturwissenschaften, 42, 442, 1955 et Arzneimittel-Forsch.
6, 182, 1956
- 2 - ALDINGER E.E.,
Vasc. Dis. 4, 83, 1967
- 3 - AUBERTIN E. and SAPPEY F.,
C.R. Soc. Biol. 121, 233, 1936
- 4 - BARNES, C. and ELTHERINGTON G.,
Drug dosage in laboratory animals, University of California Press. 1965
- 5 - BELLESTA F. et MAURI A.,
Revue Médicale de Louvain, 202, 44, 1963
- 6 - BING R.J.,
The effect of digitalis on cardiac metabolism. In : Proc. 1st
intern. Pharmacol. Meet., vol 3 : New Aspects of Cardiac Glycosides
p. 75. Pergamon Press, Oxford, 1963
- 7 - BLISS A., J. Am. Pharmacol. Ass. Sci. 33, 22, 1944
- 8 - BOCK Jérôme (dit HIERONYMUS TRAGUS ou Jérôme le Bouc),
Kreuterbuch, 1946 (Traduction d'ulatin par David KYBER : De Stirpium
commentarii Tragi. Strasbourg, 1552)
- 9 - BOURROUGHS R., GOLDBERG L., BRAUNWALD E., GILBERT E., ROSS J. and
MORROW A.,
Surg. Forum, 10, 532, 1960.
- 10 - BRAMS W.
Arch. Int. Med., 43, 676, 1929
- 11 - BRAUNWALD E., BLOODWELL R.D., GOLDBERG L.I. and MORROW A.G.,
J. Clin. Invest, 40, 52, 1961
- 12 - BRAUNWALD, E. et POOL P.E.
Cardiovasc. Dis (USA), 37, 129, 1968
- 13 - BURN J.,
Biological Standardization, Oxford press. London, 1950
- 14 - CATTELL Mc K et GOLD H.,
J. Pharmacol. Exper. Therap. 72, 17, 1941
- 15 - CATTELL Mc K. et GOLD H.,
J. Pharmacol. Exper. Therap., 62, 116, 1938
- 16 - CARSLAKE M.C. and WEATHERALL M.,
J. Physiol. Londres, 163, 347, 1962
- 17 - CHEN K.K. and HENDERSON F.G.,
J. Pharmacol. Exper. Therap. 111, 365, 1954

- 18 - CHEN K.K. and HENDERSON F.G.,
J. Med. Pharm. Chem., 3, 111, 1961
- 19 - CLOETTA M., Arch. Exp. Path. Pharmacol. 88, 113, 1920
- 20 - CLOETTA M., Arch. Exp. Path. Pharmacol., 112, 261, 1926
- 21 - COHELTO E.,
Arch. Mal. Coeur, 24, 716, 1931
- 22 - COHN A.E. and LEVY R.L.,
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 17, 160, 1919-1920
- 23 - COHN A. and STEWART H.J.,
J. Clin. Invest., 6, 53, 1928
- 24 - COTTEN M. de V. and STOPP P.E.,
Am. J. Cardiol., 192, 114, 1958
- 25 - COTTEN M. de V. and BAY E.,
Am. J. Physiol., 187, 122, 1956
- 26 - COTTEN M. de V.,
Clin. Res., 6, 126, 1958
- 27 - CUSCHNY A.R.,
J. Physiol. Londres, 25, 49, 1899
- 28 - CUSCHNY A.R.,
B. Heart J., 2, 1, 1910
- 29 - DAFERT G. and ENGLISH D.,
Acta Scan. 130, 45, 1916
- 30 - DANIELOPOLU D.,
La digitale et les strophantines, Masson et Cie Edition, Paris, 1946
- 31 - DAWES G.S.,
Pharmacological Reviews, 4, 42, 1952
- 32 - DE GRAFF A.C.,
Postgrad. Med., 18, 40, 1955
- 33 - DEL POSO E.D., ANGUIANO G. and PARDO E.G.,
J; Pharmacol. Exper. Ther., 96, 86, 1949
- 34 - DETWEILER D.K.,
Cardiac drugs in veterinary pharmacology and therapeutic,
3e édition bay JONES L.M. Amer. IOW state univ. Press, 1965
- 35 - DIEFENBACH G. and MENEELY, D.B.,
- 36 - DOCK W. and TAINTER M.L.,
Proc. Soc exper. Biol a med., 26, 924, 1929
- 37 - ELDERFIELD R.,
J. Biol. Chem., 100, 671, 1933

- 38 - ETTINGER S.T.,
J. Am. Vet. Med. ASS., 148, 521, 1966
- 39 - FAHRENKAMP C.,
Die Digitalisbehandlung Chronischer Kreislauf - Erkrankungen
im Krankenhaus und in der Praxis : Fortschr. d. Therapie, 2, 40, 1926
- 40 - FARAH A., and WITT P.N.,
New aspects of cardiac glycosides, Pergamon press, Oxford, 1963
- 41 - FERRIAR J.,
An essay on the medical properties of the Digitalis purpurea
or Foxglove, London and Manchester, 1799
- 42 - FIESER L.F. and FIESER M.,
Steroides, Reinhold Publ. Co. New York; 1959
- 43 - FISHER, E.W. and DALTON P.G.,
Brit. Vet. Med. ASS., 117, 143, 1961
- 44 - FRASER, H.,
Pharmacol. J., 3, 523, 1873
- 45 - FUCHS Leonhard (dit LEONHARTUS FUCHSIUS) :
De historia stirpium commentarri insignes. Basileae, 1542.
"Traduction française : Commentaires très excellens de l'hystoire
des plantes. Ed. Jacques Gazeau, Paris 1549".
- 46 - FUKUDA T.,
Com. XVIIIe Cong. INT. Physiol. Copenhague, Abst. of com. 1950
- 47 - GARB S. and CHENOWETH M.B.,
Am. J. Physiol., 156, 27, 1949
- 48 - GENGOUX P.,
Ann. Med. Vét., (Bruxelles) tome 2, 1950
- 49 - GENGOUX P.,
Ann. Med. Vét. (Bruxelles) tome 1, 1951
- 50 - GEORGES A.,
Les Hétérosides Cardiotoniques de la Digitale et leurs dérivés
semi-synthétiques, Arscia Edit. (Bruxelles), 1967
- 51 - GEORGES A., PAGE J. and DUVERNAY G.,
Arch. Int. Pharmacodyn. 153/2, 436, 1965
- 52 - GEORGES A., PAGE J. and DUVERNAY G.,
Arch. Int. Pharmacodyn., 164/1, 47, 1966
- 53 - GLEY R. and LAPIQUE M.,
C.R. Soc. Biol. 2 juillet 1887
- 54 - GOLD H.,
J. Med. Ass., 132, 547, 1946
- 55 - GOLD H. and CATTELL, MC K.,
Arch. INT. Med., 65, 263, 1940

- 56 - GOLD H., CATTELLE Mc K., GREINER T., HANLON L., KWIT H.T., MODELL W.,
COTLONE E., BENTON J. and OTTO H.,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 109, 45, 1953
- 57 - GOODMAN L.S. and GILMAN A.,
The pharmacological basis of therapeutics Mac Millan co., New York, 19
- 58 - GREMELS H., Arch. Exp. Path. Pharmacol., 194, 629, 1940
- 59 - HAACK E., KAISER F., GUBE M. and SPINGLER H.,
Arzneimittel-Forschung, 4, 176, 1956
- 60 - HAACK E., KAISER F. und SPINGLER H.,
Naturwissenschaften, 45, 241, 1958
- 61 - HAJDU S. and LEONARD E.,
Pharmacological Reviews, 11, 173, 1959
- 62 - HAMLIN R. and SMITH C.,
J. Am. Vet. Med. Ass., 140, 245, 1962
- 63 - HANS M.,
Ann. Soc. R. Sci. Med. et Nat. Bruxelles, 2, 201, 1949
- 64 - HARDY K. et GALLOIS M.,
Soc. Biol., 84, 261, 1940
- 65 - HAZARD R., CHEYMOL J., LECHAT P. et BAISSIER R., **MANUEL** de Pharma-
cologie, Masson Edit. (Paris), 1963
- 66 - HEIL E.
Beitäge für Wirkung des Digipuratum Dissertation. Erlangen, 24, 1912
- 67 - HEUBNER W. and STUHLMAN M.,
Arch. exp. Path. Pharmacol., 202, 594, 1943.
- 68 - HEYMANS C., BOUCKAERT J.J. et REGNIERS P.,
C.R. Soc. Biol., 110, 572, 1932
- 69 - HOMOLLE F. et QUEVENNE T.A.,
Arch. Physiol. Therap. Hyg. (Paris), 1, 5, 1854
- 70 - JACOBS J. and SIMPSON J.,
J. Biol. Chem., 105, 501, 1934
- 71 - JAMINER F.,
J. Pharmac. Belge, 2, 197, 1951
- 72 - KABAT H. and VISSCHER M.B.,
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 40, 8, 1939
- 73 - KAHLER R.L., THOMPSON R.H., BUSKIRK E.R., FRYE R.L. and BRAUNWALD E.,
Circulation, 27, 397, 1963
- 74 - KAISER F., HAACK E. und SPINGLER H.,
Naturwissenschaften, 46, 447, 1959

- 75 - KAISER F., HAACK E. und SPINGLER H.,
Naturwissenschaftler, 52, 668, 1963
- 76 - KAPLAN J.J. and VISSCHER M.B.,
J. Pharmacol. Exp. Therap., 70, 288, 1940
- 77 - KATZ L.N., RODBARD S., FRIEND M., and ROTTERTSMAN W.,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 62, 1, 1938
- 78 - KEDDE D.L.,
Pharm. Weekbl., 82, 741, 1947
- 79 - KILLIANI H.,
Arch. Pharm., 254, 481, 1896
- 80 - KILLIANI H.,
Arch. Pharm., 254, 272, 1896
- 81 - KNAFF-LENZ E.,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 29, 407, 1926
- 82 - KOSOWSKY B., HAFT J., STEIN E. and SAMAYO A.,
Am Heart J., 75, 736, 1968
- 83 - KRAFT T
Arch. Pharmacol., 253, 125, 1912
- 84 - KREIS K.,
Contribution à l'étude des feuilles de Digitalis lanata Ehrh. et
Digitalis purpurea L. au moyen de chromatographie sur papier.
Thèse Univ. Lausanne, 1953.
- 85 - KROVETZ L., BENSON R.W. and NEUMASTER T.,
Am. Heart J., 73, 525, 1967
- 86 - KUSCHINSKY K., LULMANN H. and VAN ZWIETEN P.A.,
Europ J. Pharmacol. Netherl., 4, 228, 1968
- 87 - LA BARRE J. et GENCOUX P.,
Arch. Int. Pharmacodyn., 75, 1, 1947
- 88 - LA BARRE J. et [REDACTED] P.,
Dosage biologique et contrôle des médicaments G. Thon Edit. (Liège) 1947
- 89 - LABORIT H.,
Agrossologie, 1, 415, 1961
- 90 - LABORIT H., LETERAHER F. et BRUE F.,
La presse médicale, 71, 387, 1963
- 91 - LABORIT H., MOYNIER R., COIRAYLT R., THIEBAULT J; GUIOT G., NIAUSSAT P.,
WEBER B., JOUANY J. et BARON G.,
La presse médicale, 77, 1307, 1963.
- 92 - LAMARCHE M. et ROIER R.,
Thérapie, 19, 1495, 1964

- 93 - LAMARCHE M. and ...
Electrolytes and cardiovascular diseases, Ed. Bay Bajust, E. p. 104
S. Karger, Basel/New York 1965
- 94 - LAMARCHE M., ...
Thérapie, 11, 1961
- 95 - LAPIQUE M.
C.R. Soc. Biol., 82, 317, 1923
- 96 - LAUER A.
Ztschr. Immun. Forsch., 68, 433, 1930
- 97 - LEE K.S.,
J. Pharmacol. Exp. Therap., 132, 149, 1961
- 98 - LEE K.S., SCHWARTZ A. and BURSTEIN E.,
J. Pharmacol. Exp. Therap., 132, 115, 1960
- 99 - LELEUX R.,
Pharmacotherapeutica, 1/2-4, 76, 1965
- 100 - LENDLE L. und FUSCH C.,
Arch. Exp. Path., 177, 530, 1935
- 101 - LENDLE L. und WIENKE H.,
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharma. 213, 373, 1951
- 102 - LEONARD D., and HAJDU S.,
Action of electrolytes and drugs on the contractile mechanism
of cardiac muscle cells, Handbook of physiology. Circulation
Vol. 1. Amer. Physiol. Soc. Washington; D.C. p. 151, 1962
- 103 - LOUBATIERES A.
Mécanisme d'action des substances digitaliques. Actual.
Pharmacol. 3e série, Masson & Cie. Edit. (Paris) 1951
- 104 - LOUBATIERES A.,
J. Physiol., 110, 1962
- 105 - LOUBATIERES A.,
C.R. Soc. Biol., 143, 155, 1949
- 106 - LUISADA A.A. and ARAVANIS C.,
Effects of cardiac glycosides on systolic contraction and
resting length of ventricular strips. IN DIMOND. Digitalis.
Charles C. Thomas, Springfield, p. 96, 1957
- 107 - LUTEN D.,
Arch. Int. Med., 33, 251, 1924
- 108 - LYONE A. and DE GRAFF A.C.,
Am. Heart, J., 73, 839, 1967
- 109 - LYONE A. and DE GRAFF A.C.,
Am. Heart. J., 73, 710, 1967

- 110 - MAGNUS R. and FRANZ .
Pflügers Arch. Gest. Physiol., 102, 123, 1904
- 111 - MAGNUS R.,
Arch. Exp. Phk. 63, 261, 1910
- 112 - MARSH G.,
Fundamental pharmacology, Univ. Press (Illinois), 1951
- 113 - MASAKI A., BIANCHI R., GIUSTI G., TONI P. and DONATO L.,
Am. J. Card., 15, 162, 1965
- 114 - MASON D.T.,
Clin. Pharmacol. Ther. 1, 1, 1966
- 115 - MARVIER G.,
Etude thérapeutique des glucosides de digitalis lanata,
Thèse Montpellier, 1961
- 116 - MC LAIN P.P., KENISE T. and REDICK T.,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 126, 76, 1959
- 117 - MC MICHAEL J.,
Brit. Med. J., 2, 73, 1963
- 118 - MC MICHAEL J.,
Brit. Med. J. 2, 523, 1952
- 119 - MEHNER R.N.,
The effect of digitalis on the cardiac out-put of dog.
zebelwird Edit. (Helsinki), p. 213, 1959
- 120 - MODELL W.,
Clin. Pharm. Ther., 1, 211, 1961
- 121 - MOE G.K. and MENDEZ G.,
Mod. Concepts Cardiovasc. Dis., 31, 739, 1962
- 122 - MOE G.K. and VISSCHER B.M.,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 64, 65, 1938
- 123 - MORAN N.G.,
Circulation Research, 22, 718, 1967
- 124 - MORIAU M.,
Acta Clin. Belg., 17, 372, 1962
- 125 - MULLER W.,
Ein Beitrag zur Papierchromatographie der Digitalisstoffe
Dissertation, Würzburg, 1952
- 126 - MURPHY C.W., GREENBERG B.F., BLEAKLEY P.L. and YU P.N.,
Circulation, 30, 358, 1964
- 127 - NATIVELLE G.A.,
J. Pharm. Chim (Paris) 4e série, 2, 1869
- 128 - NEUMANN W.,
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol., 208, 87, 1949

- 129 - OLSON R.E.,
Physiology of cardiac muscle. Handbook of physiology, circulation
vol. 1. Amer. Physiol. Soc. Washington, D.C. p. 199, 1962
- 130 - OSTLING W.,
Tonocardiacs, Kemsh. press (Helsinki), 51, 19, 1955
- 131 - FEEDERF M.,
Nature, 23, 1958
- 132 - PHARMACOLOGICAL JOURNAL, 31, 1955, p. 374
- 133 - PINSCHMIDT N.W.,
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 61, 7, 1946
- 134 - REPKE K.,
Naturwissenschaften, 45, 366, 1958
- 135 - RISSE R. et M. G. R.,
Soc. Med. Milit. Séance du 12 mai 1960
- 136 - RODMAN T. and PASTOR B. L.,
Am. Heart. J., 65, 1962
- 137 - ROTHLIN E. und SCHALCH W.,
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk., 5, 457, 1954
- 138 - SALERN M.,
Observation de Botanique : sur les mauvais effets des feuilles de la
digitale à fleurs rouges sur les poulets d'Inde. Histoire de l'Académie
Royale des Sciences. Année 1748, p. 84. Imprimerie Royale, Paris, 1752
- 139 - SCHELLONG F. and J. M. L.,
Deutsch. Med. Wochenschr., 1, 1981, 1951
- 140 - SCHNEEMANN H.,
Carolin. Anst. : 1. Bericht a. Insuguralis de Digitali Purpurea,
Göttingen, 1760
- 141 - SCHMIEDENBERG O.,
Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandtheile
der digitalis purpurea L., Neunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.
Path. Pharmak., 3, 16, 1875
- 142 - SIMONART A.,
Pharmacodynamie et Thérapeutique 13e édition,
ARSCIA Edit. p. 659 (1957)
- 143 - SMITH S.,
J. Chem. Soc. (London) 508, 1930
- 144 - SOLIMANN T.,
A Manual of Pharmacology 8th Edit. Saunders (Philadelphia) , 1957
- 145 - STOLL A. and J. M. L.,
Helv. Chim. Acta, 22, 1049, 1931
- 146 - STOLL A. and J. M. L.,
Helv. Chim. Acta, 25, 377, 1942

- 147 - STOLL A.,
The cardiac Glycosides, The Pharmaceutical Press (London), 1937
- 148 - SULSER F.
Experimentia, 25, 1969
- 149 - TAVIN M.
Activité Pharmacodynamique de l'acide aspartique sur le coeur isolé
Thèse de médecine, Nancy, 1962
- 150 - THIEBAUT, J.,
Bull. Soc. Med., Milit. Franç., 52, 39, 1958
- 151 - TREZBSKI A. et LEWARTOWSKI B.,
Bull. Acad. Sc. Biol., 7, 283, 1959
- 152 - ULRICH F.,
Contribution à l'étude de la composition chimique de Digitalis
Purpurea L. Par chromatographie. Thèse, Liège, 1946 ou J.
Pharm. Belg., 2, 1, 1948
- 153 - VIAL G.,
Contribution à l'étude de la fatigue neuro-musculaire et de
son traitement avec les vitamines. Thèses med. Paris, 1959
- 154 - VON EUW J. und REICHSTEIN T.,
Helv. Chim. Acta, 49, 1966
- 155 - VON EUW J. und REICHSTEIN T.,
Helv. Chim. Acta, 42, 1468, 1966
- 156 - WALKER H.,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 70, 239, 1940
- 157 - WALTON R. and BRIDGES C.F.,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 90, 26, 1947
- 158 - WALTON R. and BRIDGES C.F.,
Cardiac glycosides, Pharmacology and clinical uses. In : DI PALMA ;
Drill's Pharmacology in medicine. 3rd Edit. Publ. Mc Graw Hill Book
Company, New York, 1964
- 159 - WEATHERALL M.,
British Heart J., 28, 497, 1966
- 160 - WEATHERALL M.,
Digitalis and other cardiac glycosides on ionic movements. In :
Gita Foundation : Symposium on enzymes and drug action; p115.
J. & A. Churchill; London, 1962
- 161 - WEBER B.
Etude expérimentale et clinique des sels de l'acide aspartique
Thèse Médecine PARIS 196
- 162 - WEBER B., LABORIE M., JOUANY J.M., NIAUSSAT P. et BARON C.,
C.R. Soc. Biol., 152, 451, 1958
- 163 - WEDD A.M. and BLAIR H.A.,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 90, 211, 1947

- 164 - WEISSLER A.M., GAMBL W.G., GRODE H.E., COHEN S. and SCHOEFFELD C.D. ,
Circulation, 29 - 721, 1964
- 165 - WESTERMARK H.,
ZBL. Vet. Med. Helsinki, 3, 727, 1956
- 166 - WINDAUS A., und HERMANN H.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 41, 1915, 1918
- 167 - WINDAUS A., und HERMANN H.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 48, 979, 1915
- 168 - WITHERING W.,
An account of the Foxglove and some of tis medical uses :
with practical remarks in dropsy and other diseases. Swin-
ney Birmingham, 1785. G.G.J. and J. Robinson, London, 1785. Re-
printed in Medical classics, 2, 305, 1937 and reproduced in
Reading in Pharmacology, p. 109. Ed. Shuster, Louis, Brown Co.,
Boston et J. & A. Churchill, London, 1962
- 169 - WOLLENBERGER A.,
Digitalis action on metabolism and the conduction system.
In Ciba Foundation : Symposium on enzymes and drug action
p. 127, J. & A Churchill, London, 1962
- 170 - WOLLENBERGER A.,
Bad Oeynhausener Gespräche III. Herzinsuffizienz und Digitalis
wirkungen p. 121, Edit. Lochner, W. und Witzleb. E. Berlin-
Göttingen-Heidelberg : Springer, 1959
- 171 - WOLLENBERGER A.,
Pharmacol. Rev., 1, 112, 1951
- 172 - ZAKUSOV, V.U., Rap. au XX cent. Int. Physiol. (Bruxelles) p. 243,
1956
- 173 - ZUNZ E.
Element de pharmacodynamie spéciale, Masson & Cie Edit. 1932

VU,

Le Président de Thèse,

Professeur J. GAYET

NANCY, 1^e

AUTORISE à SOUTENIR

et à IMPRIMER la THESE

NANCY, 1^e

Le Doyen,

Professeur B. AUBRY



